

**Die Kurz- und Einleitungsnarkose
beim Kalb
mit Alfentanil und Etomidat**

Rudolf Limmer

*Diss
München
1984*

Aus der Chirurgischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität München
Vorstand: Prof.Dr.med.vet.Dr.h.c. Horst Schebitz
und dem
Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof.Dr.med. Günter Blümel

DIE KURZ - UND EINLEITUNGSNARKOSE BEIM KALB
MIT ALFENTANIL UND ETOMIDAT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität München

von
Rudolf Limmer aus Bodenkirchen
München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München.

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl
Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Schebitz
Korreferent: Prof. Dr. H.K. Dennig

Tag der Promotion: 27. Juli 1984

Druck: Dissertationsdruck Novotny jr., 8135 Söcking/Starnberg

MEINER MUTTER

1.	Einleitung	1
2.	Kindheit und Jugend	2
3.	Studium und Beruf	3
4.	Heirat und Familie	4
5.	Reiseerfahrungen	5
6.	Politische Ansichten	6
7.	Religiöse Überzeugungen	7
8.	Wissenschaftliche Interessen	8
9.	Kunst und Literatur	9
10.	Gesundheit und Krankheit	10
11.	Freizeit und Hobbys	11
12.	Wissenschaftliche Arbeiten	12
13.	Politische Aktivitäten	13
14.	Religiöse Praktiken	14
15.	Kunst und Literatur	15
16.	Gesundheit und Krankheit	16
17.	Freizeit und Hobbys	17
18.	Wissenschaftliche Arbeiten	18
19.	Politische Aktivitäten	19
20.	Religiöse Praktiken	20
21.	Kunst und Literatur	21
22.	Gesundheit und Krankheit	22
23.	Freizeit und Hobbys	23
24.	Wissenschaftliche Arbeiten	24
25.	Politische Aktivitäten	25
26.	Religiöse Praktiken	26
27.	Kunst und Literatur	27
28.	Gesundheit und Krankheit	28
29.	Freizeit und Hobbys	29
30.	Wissenschaftliche Arbeiten	30
31.	Politische Aktivitäten	31
32.	Religiöse Praktiken	32
33.	Kunst und Literatur	33
34.	Gesundheit und Krankheit	34
35.	Freizeit und Hobbys	35
36.	Wissenschaftliche Arbeiten	36
37.	Politische Aktivitäten	37
38.	Religiöse Praktiken	38
39.	Kunst und Literatur	39
40.	Gesundheit und Krankheit	40
41.	Freizeit und Hobbys	41
42.	Wissenschaftliche Arbeiten	42
43.	Politische Aktivitäten	43
44.	Religiöse Praktiken	44
45.	Kunst und Literatur	45
46.	Gesundheit und Krankheit	46
47.	Freizeit und Hobbys	47
48.	Wissenschaftliche Arbeiten	48
49.	Politische Aktivitäten	49
50.	Religiöse Praktiken	50
51.	Kunst und Literatur	51
52.	Gesundheit und Krankheit	52
53.	Freizeit und Hobbys	53
54.	Wissenschaftliche Arbeiten	54
55.	Politische Aktivitäten	55
56.	Religiöse Praktiken	56
57.	Kunst und Literatur	57
58.	Gesundheit und Krankheit	58
59.	Freizeit und Hobbys	59
60.	Wissenschaftliche Arbeiten	60
61.	Politische Aktivitäten	61
62.	Religiöse Praktiken	62
63.	Kunst und Literatur	63
64.	Gesundheit und Krankheit	64
65.	Freizeit und Hobbys	65
66.	Wissenschaftliche Arbeiten	66
67.	Politische Aktivitäten	67
68.	Religiöse Praktiken	68
69.	Kunst und Literatur	69
70.	Gesundheit und Krankheit	70
71.	Freizeit und Hobbys	71
72.	Wissenschaftliche Arbeiten	72
73.	Politische Aktivitäten	73
74.	Religiöse Praktiken	74
75.	Kunst und Literatur	75
76.	Gesundheit und Krankheit	76
77.	Freizeit und Hobbys	77
78.	Wissenschaftliche Arbeiten	78
79.	Politische Aktivitäten	79
80.	Religiöse Praktiken	80
81.	Kunst und Literatur	81
82.	Gesundheit und Krankheit	82
83.	Freizeit und Hobbys	83
84.	Wissenschaftliche Arbeiten	84
85.	Politische Aktivitäten	85
86.	Religiöse Praktiken	86
87.	Kunst und Literatur	87
88.	Gesundheit und Krankheit	88
89.	Freizeit und Hobbys	89
90.	Wissenschaftliche Arbeiten	90
91.	Politische Aktivitäten	91
92.	Religiöse Praktiken	92
93.	Kunst und Literatur	93
94.	Gesundheit und Krankheit	94
95.	Freizeit und Hobbys	95
96.	Wissenschaftliche Arbeiten	96
97.	Politische Aktivitäten	97
98.	Religiöse Praktiken	98
99.	Kunst und Literatur	99
100.	Gesundheit und Krankheit	100



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554009_0030

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literaturteil	4
2.1. Besonderheiten bei der Allgemeinnarkose beim Wiederkäuer	4
2.2. Überblick der Narkosemöglichkeiten beim Kalb	5
2.2.1. Injektionsnarkose	5
2.2.1.1. Chloralhydrat	5
2.2.1.2. Xylazin und Chloralhydrat	6
2.2.1.3. Chloralhydrat und Pentobarbital	7
2.2.1.4. Xylazin und Ketamin Hydrochlorid	7
2.2.1.5. Barbituratnarkose	9
2.2.1.5.1. Pentobarbital	11
2.2.1.5.2. Hexobarbital	12
2.2.1.5.3. Methohexital	12
2.2.1.5.4. Thiobarbiturate	13
2.2.2. Inhalationsnarkotika	14
2.2.2.1. Allgemeines zur Inhalationsnarkose	14
2.2.2.2. Lachgas	15
2.2.2.3. Halothan	16
2.2.2.4. Methoxyfluran	18
2.2.2.5. Chloroform	18
2.2.2.6. Äther	19
2.2.2.7. Cyclopropan	19
2.3. Schrifttum über die untersuchten Anästhetika	21
2.3.1. Alfentanil	21
2.3.1.1. Chemische und physikalische Eigenschaften	21
2.3.1.2. Zentralnervöse Wirkung von Alfentanil	21
2.3.1.3. Pharmakokinetik	22
2.3.1.4. Wirkung auf den Kreislauf	23

	Seite
2.3.1.5.	Wirkung auf die Atmung 24
2.3.1.6.	Antagonisten 24
2.3.1.7.	Applikationsformen von Alfentanil in der Tiermedizin 24
2.3.1.8	Toxizität 25
2.3.2.	Etomidat 26
2.3.2.1.	Chemische und physikalische Eigenschaften 26
2.3.2.2.	Zentralnervöse Wirkung von Etomidat 26
2.3.2.3.	Pharmakokinetik 27
2.3.2.4.	Wirkung auf den Kreislauf 28
2.3.2.5.	Wirkung auf die Atmung 29
2.3.2.6.	Nebenwirkungen von Etomidat 29
2.3.2.7.	Histaminfreisetzung 30
2.3.2.8.	Antikonvulsive und anti-anoxische Eigenschaften von Etomidat 30
2.3.2.9.	Applikationsformen und bekannte (Narkose-)Dosierungen von Etomidat in der Tiermedizin 31
2.3.2.10.	Toxizität 32
2.3.2.11.	Bekannte (Narkose-)Dosierungen von Alfentanil und Etomidat in Kombination untereinander oder mit anderen Narkotika in der Tiermedizin 32
3.	Eigene Untersuchungen 34
3.1.	Versuchsplan und Zielsetzung 34
3.2.	Versuchsmaterial und Versuchsbedingungen 36
3.2.1.	Versuchstiere 36
3.2.2.	Material, Geräte und Pharmaka 36
3.2.3.	Statistische Auswertung 37
3.3.	Untersuchungsreihe A 38
3.3.1.	Untersuchungsablauf und Versuchsvorbereitung 38
3.3.2.	V Versuchsergebnisse 40
3.3.2.1.	Untersuchung zur Dosisfindung 40
3.3.2.2.	Überblick über die Ergebnisse von Untersuchungsreihe A 62
3.3.2.3.	Mischungsverhältnis 63

	Seite
3.3.2.4. Alleinige Applikation von Alfentanil und Etomidat	63
3.3.2.5. Narkoseverlängerung	64
3.3.2.6. Überprüfung der Ausbildung von Gewöhnungserscheinungen	64
3.4. Untersuchungsreihe B	66
3.4.1. Versuchsablauf	66
3.4.1.1. Vorbereitung	66
3.4.1.2. Methodik	66
3.4.2. Versuchsergebnisse	68
3.4.2.1. Systolischer arterieller Blutdruck	68
3.4.2.2. Diastolischer arterieller Blutdruck	70
3.4.2.3. Mittlerer arterieller Blutdruck	71
3.4.2.4. Pulmonalarteriendruck	72
3.4.2.5. Pulmonalkapillärer Verschlußdruck	73
3.4.2.6. Arterieller und venöser O ₂ -Partialdruck	74
3.4.2.7. Arterieller und venöser CO ₂ -Partialdruck	76
3.4.2.8. Arterieller und venöser pH-Wert	78
3.4.2.9. Arteriell und venöses aktuelles Bikarbonat	80
3.4.2.10. Arterieller und venöser Standard Base Excess	82
3.4.2.11. Herzzeitvolumen, normiert	84
3.4.2.12. Schlagvolumen, normiert	85
3.4.2.13. Peripherer Gefäßwiderstand	86
3.4.2.14. Pulmonaler Gefäßwiderstand	87
4. Diskussion	88
5. Zusammenfassung	96
6. Summary	97
7. Literaturverzeichnis	98

1. Einleitung

Für die allgemeine Narkotisierung des Kalbes stehen dem Anästhesisten verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die in vielen Fällen der kurativen Tätigkeit des Tierarztes und auch längeren Eingriffen der experimentellen Chirurgie gerecht werden. Die Wahlmöglichkeit einer ultrakurzen Narkose mit einer sehr kurzen Nachschlafdauer, etwa zur Einleitung einer Inhalationsnarkose oder für kurze, schmerzhaftes Eingriffe (z.B. Enthornen, Spalten eines Abszesses), bieten die herkömmlichen, beim Kalb verwendeten Mittel bisher nicht.

Da sich in jüngster Zeit die Kombination Alfentanil - Etomidat beim Hund(118) und bei Schaf und Ziege(134) als sehr verlässliche Ultrakurz-narkose bewährt hat, soll Alfentanil(R 39209, Janssen) und Etomidat (R 16660, Janssen) in dieser Arbeit auf seine Verwendbarkeit beim Kalb untersucht werden, auch wenn in der bisherigen Literatur die Einsatzmöglichkeit von Morphin(derivat) - Narkosen beim Rind verneint wird(147).

Von einer ultrakurzen Narkose wird gefordert:

- gute chirurgische Toleranz für einen Zeitraum von ca. 5-10 Minuten
- sehr kurze Nachschlafzeit
- möglichst geringe Kreislauf- und Atmungsbeeinflussung
- ausreichende Muskelrelaxation
- die Möglichkeit einer Narkoseverlängerung durch Nachdosierung
- die Möglichkeit einer Narkosesteuerung durch Antagonisten
- möglicher Verzicht auf präoperatives Fasten wegen geringer Tympaniegefahr

Verzeichnis der Abkürzungen

AF	Atemfrequenz
AP	Aufwachphase
CT	chirurgische Toleranz
ED ₅₀	effektive Dosis, bei welcher 50% der Individuen die erwartete Wirkung zeigen
HCO ₃ ⁻ _{a/v}	aktuelles Bikarbonat, arteriell bzw. venös
HF	Herzfrequenz
HZV _{norm.}	Herzzeitvolumen, normiert
i.m.	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LD ₅₀	Dosis, bei welcher 50% der Individuen eines Kollektivs getötet werden
min	Minute
p _a syst.	systolischer Aortendruck
p _a diast.	diastolischer Aortendruck
p _a mean	mittlerer Aortendruck
pAP	Pulmonalarteriendruck
pCWP	pulmonalkapillärer Verschlußdruck
Pa/vO ₂	Sauerstoffpartialdruck, arteriell bzw. venös
Pa/vCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck, arteriell bzw. venös
p.i.	post injectionem
pH _{a/v}	pH-Wert, arteriell bzw. venös
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SV _{norm.}	Schlagvolumen, normiert
sec	Sekunde
TPR	pulmonaler Gefäßwiderstand

TSR	peripherer Gefäßwiderstand
Ww	Wachwert
$\bar{x}$	Mittelwert
ZNS	zentrales Nervensystem
*	signifikant
**	hochsignifikant



2. Literaturteil

2.1. Besonderheiten bei der Allgemeinnarkose beim Wiederkäuer

Aufgrund folgender anatomisch - physiologischer Besonderheiten des Wiederkäuers - (im übrigen sei hier ganz allgemein auf die deskriptive Anatomie in den einschlägigen Lehrbüchern von Ellenberger und Baum(30), Nickel, Schummer und Seiferle(89) sowie Pavaux(93) verwiesen) - birgt die Allgemeinnarkose beim (ruminierenden)Kalb immer ein Risiko(22):

1. Die verhältnismäßig kleine Lungenkapazität, welche in Seiten- oder Rückenlage durch den Druck der Baueingeweide weiter verringert wird.
2. Das Gärkammersystem der Vormägen.
3. Die ungewöhnliche Empfindlichkeit des Kalbes für Anästhetika, die Atmungsdepressionen auslösen können.

Während der Narkose kommt es zu einer Erschlaffung der pharyngo-ösophagealen und gastroösophagealen Sphinkteren und zu einer Einschränkung der Pansen- und Darmmotorik. Bei fortlaufender Fermentation und Ausschaltung des physiologischen Ruktus birgt dies die Möglichkeit einer sich schnell entwickelnden Pansentympanie. Bei Seiten-, noch ausgeprägter in Rückenlage, wird in dieser Situation die Lungenkapazität stark eingeschränkt. Es entsteht so eine massive Behinderung der Atmung und auch des Kreislaufs(28). (Greeberg et al.(45) stellten in diesem Zusammenhang fest, daß bei Ziegen eine 3-stündige Lagerung in Rückenhaltung zum Tode führt.) Ein weiteres Risiko ist die ständige Möglichkeit, daß Vormageninhalt in die Maulhöhle zurückfließt und aspiriert werden kann. Die starke Salivation der Rinder in der Narkose birgt zusätzlich die Gefahr der Aspiration von Speichel. Es sollte also vorsichtshalber bei Narkosen intubiert werden. Allerdings kann durch Intubation in zu oberflächlicher Narkose ein Mageninhaltstrückfluß provoziert werden: die Larynxstimulation beim Intubieren kann, bei geschlossener Glottis, eine Inspiration provozieren. Durch den so entstehenden Unterdruck im Thorax kann ein (Vor-)Mageninhaltstrückfluß erzwungen werden(28, 47, 67, 107, 120, 121, 129, 135, 147).

Als vorbeugende, präoperative Maßnahmen bieten sich an:

- 12-24-stündiges Fasten präoperativ, um so die Gefahr der Pansen-tympanie zu verringern. Bei länger dauernden Operationen wird eine 36-stündige Hungerperiode empfohlen(135). Nach Mitchell und Williams (84) lassen sich hierbei auftretende metabolische Azidosen medikamentös kompensieren und stellen dann keinen Risikofaktor mehr dar.
- Falls möglich rechte Seitenlage mit abfallender Linie Kardial - Flotzmaul
- Hervorziehen der Zunge, um einen ungestörten Abfluß von Speichel bzw. regurgitiertem Vormageninhalt zu ermöglichen.
- Vermeidung unnötiger Lageveränderungen des Tieres während der Narkose.
- Vorherige subkutane oder intramuskuläre Gabe von Atropinsulfat (0,05-0,1 mg/kgKG) zur Verminderung der Retikulumaktivität(135). Die Nützlichkeit von Atropingaben zur Salivationshemmung wird aber unterschiedlich beurteilt(9, 147, 149).
- Als verlässlichste Maßnahme gegen die Aspirationsgefahr bietet sich die Einführung eines Trachealtubus mit aufblasbarer, abdichtender Manschette unmittelbar nach Narkosebeginn an. Die Intubation in Brustlage sowie die Verwendung eines geraden, mindestens 30cm langen Laryngoskops mit künstlicher Lichtquelle ist zu empfehlen.

2.2. Überblick der Narkosemöglichkeiten beim Kalb

2.2.1. Injektionsnarkose

2.2.1.1. Chloralhydrat

Chloralhydrat(Trichloraldehydhydrat) ist ein Hypnotikum, das wegen seiner Gewebsunverträglichkeit streng intravenös appliziert werden muß. Gebräuchlich sind 5-10%ige Lösungen, aber auch die Verwendung von 40%igen Lösungen wird im Schrifttum(61) erwähnt. Die hypnotische Wirkung von Chloralhydrat beruht auf seiner Reduktion zu Trichloräthanol(147). Wilde(149) empfiehlt eine Dosierung von 120-250 mg/kgKG, wobei bei

älteren Kälbern die höhere Dosierung zu wählen sei. Nach etwa 10 Minuten wird die chirurgische Toleranz erreicht, die bei sehr zufriedenstellender Relaxation(149) 30-60 Minuten lang andauert(147). Ausgeprägte Nebenwirkungen wie zum Teil massive Beeinträchtigung des Reizleitungssystems des Herzens sowie der Atmung und übermäßige Salivation werden beschrieben(47, 133, 135). Während Westhues und Fritsch(147) ausdrücklich die geringe Sicherheitsbreite von Chloralhydrat hervorheben und deshalb seine Verwendung als Mononarkotikum bzw. ohne zusätzliche Lokalanästhesie ablehnen, fordert Wilde(149) wegen der niedrigen Sicherheitsbreite eine strenge Dosierung nach Wirkung. Die Gefahr einer Überdosierung läßt sich durch eine langsame, über mehrere Minuten gehende Applikation des Narkotikums als Infusion verringern (67, 126, 135, 141, 149). Gegen die übermäßige Salivation wird eine Prämedikation mit Atropinsulfat empfohlen(149).

2.2.1.2. Xylazin und Chloralhydrat

Die Kombination von Xylazin(Thiazin - Derivat) mit Chloralhydrat führt beim Kalb zu einem reflexfreien, operationsfähigen Zustand. Einer Sedierung mit 0,3 mg/kgKG Xylazin i.m. 10 Min. vor Operationsbeginn folgt zum Erreichen einer Vollnarkose eine Infusion von 50 mg/kgKG Chloralhydrat in 5%iger Lösung. Die dadurch bewirkte chirurgische Toleranz dauert durchschnittlich 27 Minuten an und kann durch eine 50 mg Chloralhydrat - Repetitionsdosis auf durchschnittlich 74 Minuten verlängert werden. Allerdings muß man mit 2-3 Stunden Nachschlaf und entsprechender Tympaniegefahr rechnen. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen liegt das Problem dieser Narkose in einer ausgeprägten Hypoxämie (tiefster p_{aO_2} -Wert: 34,5 mmHg), die auf die Wirkung des Xylazins zurückzuführen ist. Diese Atemdepression läßt die Xylazin - Chloralhydrat - Narkose nur mit zusätzlicher Oxygenierung als sicher erscheinen (21, 106).

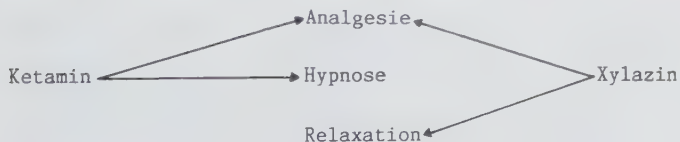
2.2.1.3. Chloralhydrat und Pentobarbital

Chloralhydrat und Pentobarbital(5-Äthyl-5(1-methyl-butyl)barbitursäure) werden als jeweils 10%ige Lösung in 2 Spritzen intravenös injiziert, wobei die Dosierung bei 1-1,5 g/50 kgKG für jeweils beide Stoffe liegt(5).

Im Vergleich zur Allgemeinnarkose mit Chloralhydrat allein wird hier eine tiefere Narkose erreicht, deren chirurgische Toleranz ca. 20 Minuten lang andauert. Allerdings muß mit einer Nachschlafdauer von 1-3 Stunden und entsprechender Tympaniegefahr gerechnet werden. Zur Verlängerung des operationsfähigen Zustands können Nachdosierungen bis zur Höhe der Ausgangsdosis vorgenommen werden(47).

2.2.1.4. Xylazin und Ketamin Hydrochlorid

Ketamin(Ketanest^R, Vetalar^R) ist ein Phencyclidinderivat, das einen als dissoziative Anästhesie bezeichneten Zustand herbeiführt. Dies wird dadurch erreicht, daß sonst gekoppelte Vorgänge getrennt werden: es erfolgt eine Dissoziation zwischen der Aktivität des thalamokortikalen und des limbischen Systems(124). Die so bewirkte dissoziative Anästhesie bedarf, wie Hapke sagt, bezüglich der Narkosefragmente einer Ergänzung, die von Xylazin geliefert wird(49):



Xylazin(Rompun^R) ist ein Thiazinderivat und ergibt einen narkose-ähnlichen Tiefschlaf(105), der aber ebenfalls einer Ergänzung bedarf, da bei der vom Hersteller angegebenen Höchstdosis(0,3 mg/kgKG i.m.) die sedierende Wirkung ungenügend ist(106). Eine weitere Erhöhung

der Xylazindosierung erscheint problematisch aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen: Bradykardie und dadurch bedingt bis zu 30%iger Abfall des Herzminutenvolumens, die Möglichkeit von Reizleitungsblöcken und ausgeprägte Atemdepression werden hier genannt, wobei die intravenöse Applikation diese Nebenerscheinung verstärkt(1, 60, 106, 135, 143).

Die Nebenwirkungen von Ketamin beim Kalb werden im Schrifttum unterschiedlich beurteilt: Trim(135) berichtet von Hypertonie und Tachykardie, verursacht durch eine gesteigerte Sympathikusaktivität, während Aouad(1) bei einer Dosierung von 11 mg/kgKG Ketanest i.v. eine, wenn auch geringgradige, Hypotonie und Bradykardie beobachtete. Allgemein wird bei Ketamin, verursacht durch eine enthemmende Wirkung auf das Extrapyramidale System, eine Neigung zur Katalepsie beobachtet(108), die aber speziell beim Rind weniger ausgeprägt sein soll(150). Die Kombination beider Substanzen, gut möglich auch in der Mischspritze, ergibt eine befriedigendere Narkose als die alleinige Anwendung von Xylazin oder Ketamin in höherer Dosierung(1,76,143). Dazu soll noch bemerkt werden, daß die intravenöse Applikation des relativ kostspieligen Ketamin nur die Hälfte der intramuskulären Dosis verlangt(143). Der Dosierungsrahmen für diese Kombinationsnarkose liegt bei:

0,088 bis 0,22 mg/kgKG Xylazin i.v. bzw. i.m.

und 2,0 bis 10,0 mg/kgKG Ketamin i.v. bzw. i.m.

Die Dauer der chirurgischen Toleranz und der Aufwachphase werden bei unterschiedlicher Dosierung von Ketamin und Xylazin wie folgt angegeben:

Xylazin	i.v. / i.m.	Ketamin	i.v. / i.m.	Chir. Toleranz	Aufwachphase	Literatur
0,1 mg/kgKG	i.v.	2,0 mg/kgKG	i.v.	ca.15 Min	ca.30 Min.	(82)
0,1 mg/kgKG	i.m.	10 mg/kgKG	i.m.	ca.40 Min.	ca.50 Min.	(135)
0,2 mg/kgKG	i.m.	5,0 mg/kgKG	i.v. (10 Min. danach)	ca.18 Min.		(143)
0,2 mg/kgKG	i.m.	10 mg/kgKG	i.m. (10 Min. danach)	ca.23 Min.		(143)
0,22 mg/kgKG	i.m.	11 mg/kgKG	i.v. (15 Min. danach)	40-55 Min.	20-40 Min.	(76)
0,2 mg/kgKG	i.m.	10 mg/kgKG	i.m. (Misch- spritze)	ca.37 Min.		(143)

Eine Verlängerung der Narkose durch Ketaminnachdosierung ist zwar aufgrund der geringen Toxizität von Ketamin möglich, jedoch überdauert hierbei der neuroleptische Effekt die Analgesie bei weitem, so daß sich Erholungszeiten von 8-12 Stunden ergeben können, wie sie von Forth et al.(36) für den Menschen beschrieben werden. Entsprechende Untersuchungen für das Kalb fehlen.

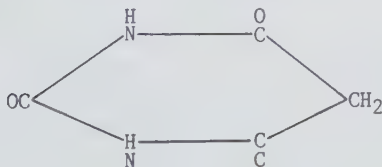
Aouad et al.(1) und Rings und Muir(102) untersuchten bei den relativ niedrigen Dosierungen von 0,14 mg/kgKG Xylazin i.m. und 2,85 mg/kgKG Ketamin i.v. bzw. 0,088 mg/kgKG Xylazin i.m. und 4,4 mg/kgKG Ketamin i.m. das Atmungs- und Kreislaufverhalten in dieser Narkose und fanden, daß der Kreislauf als stabil, die auftretende Atemdepression als bedenklich zu bezeichnen sei. Wegen des Abfalls der partiellen Sauerstoffdrucke auf 43,5 mmHg(15 Min.p.i.(1)) bzw. auf ca. 50 mmHg(5 Min. p.i.(102)) wird von Rings und Muir eine zusätzliche Oxygenierung gefordert.

Während direkte Versuche am Kalb über eine Antagonisierbarkeit von Xylazin fehlen, ist beim Hund eine wirkungsvolle Antagonisierung einer Atropin-Xylazin-Sedierung durch 4-Aminopyridin und Yohimbin nachgewiesen(142).

Für Ketamin ist kein Antagonist bekannt(124).

2.2.1.5. Barbituratnarkose

Barbiturate sind ein Kondensationsprodukt von Mallonsäure und Harnstoff und sie besitzen folgendes Grundmolekül,



aus dem durch Substitution verschiedene Derivate entstehen.

Die Barbiturate sind in 3 Klassen aufzuteilen:

1. Klassische Barbiturate
2. N-Methyl-Barbiturate
3. Thiobarbiturate

Während die klassischen Barbiturate hauptsächlich als langwirkende Schlafmittel benutzt werden, kommen aus den anderen beiden Klassen kurz und ultrakurz wirkende Narkosemittel, die auch beim Kalb angewendet werden.

Da die narkotisierende Wirkung der Barbiturate hauptsächlich durch eine Blockierung des aktivierenden Teils der Formatio retikularis erreicht wird, hängt ihr Wirkungsgrad von der Konzentration im ZNS ab. Das Gehirn wird sehr gut durchblutet und erhält so einen großen Prozentsatz des Herzzeitvolumens. Weil Barbiturate eine hohe Fettlöslichkeit besitzen, wird bei intravenöser Applikation, also bei rascher Anflutung, schnell im lipidreichen ZNS eine ausreichende Konzentration erreicht. Der Wirkungseintritt erfolgt somit rasch.

Die Wirkungsdauer wird durch zwei Faktoren begrenzt:

1. Abbau in der Leber
2. Umverteilungsphänomen

Durch den enzymatischen Abbau in der Leber wird hauptsächlich bei den N-methylierten Barbituraten wie Hexobarbital und Methohexital das Narkoseende herbeigeführt(36, 147). Das Wirkungsende der übrigen Barbiturate wird hauptsächlich dadurch erlangt, daß allmählich eine Umverteilung von der geringen Masse des Gehirns in die viel größeren Massen des Körperfettes und der Muskulatur erfolgt. Der Grund für diese Umverteilung liegt darin, daß sich die Barbiturate zwar annähernd gleich gut im ZNS- und Körperfett lösen, daß aber das ZNS weitaus besser durchblutet wird als Körperfett und Muskulatur. Somit erfolgt nach der Injektion des Narkosemittels zuerst eine ungleichmäßige Verteilung des Barbiturats zugunsten des ZNS. Beim anschließenden Konzentrationsausgleich ist das Ende der Narkose dann erreicht, wenn der Wirkspiegel im ZNS subnarkotische Werte erreicht hat. Dies bedeutet, daß das Ende der Narkose dann stark hinausgezögert wird, wenn das Barbiturat im Körperfett "narkotische" Konzentration erreicht hat,

also kein Narkose-beendendes Konzentrationsgefälle mehr vorhanden ist. Aus diesem Grund können wiederholte Thiobarbituratdosen durch Absättigung der Körperfettspeicher eine extrem prolongierte Wirkung haben.

Wichtige Charakteristika der Barbituratnarkotika sind ferner:

- Primäre Atemdepression bis zu initialer Apnoe.
- Kardiovaskuläre Depression(negativ inotrop, chronotrop, dromotrop).
- Neigung zu Exzitationen, besonders bei zu langsamer Injektionsgeschwindigkeit.
- Fehlen von Antagonisten.
- Schlechte analgetische Wirkung.
- Hohe Gewebsunverträglichkeit(cave intraarterielle und paravenöse Injektion).

(6, 36, 49, 77, 126, 135, 147)

2.2.1.5.1. Pentobarbital(Narcoren^R)

Pentobarbital ist ein klassisches Barbiturat und erzeugt in der Dosierung 1,0-1,5 g/kgKG bei langsamer intravenöser Injektion eine brauchbare Betäubung von etwa 30 Minuten Dauer mit einer Nachschlafzeit von ca.1,5-3 Stunden und mehr(5, 47).

Häufiges Auftreten von Exzitationen und die starke Atem- und Kreislaufdepression schränken die Bedeutung von Pentobarbital als Narkotikum beim Kalb ein(147), auch wenn in Kombination mit Chloralhydrat bessere Resultate erzielt werden(5, 47).

Das Abklingen der Pentobarbitalnarkose hängt zum großen Teil vom Lebermetabolismus ab. Da bei Kälbern bis zu 8 Wochen post partum die Leberenzyme Aktivitätsraten besitzen, die bis zu 75% unter denen erwachsener Tiere liegen, kann es zu langen Aufwachzeiten unter Lebermetabolismus-abhängigen Anästhetika kommen(47,135). Deshalb sind oft noch tagelang nach Barbituratnarkosen Anorexie und Lethargie zu beobachten, weshalb die Barbituratnarkose für das weniger als 3 Monate alte Kalb allgemein abgelehnt wird(103, 126, 135).

2.2.1.5.2. Hexobarbital(Evipan^R)

Hexobarbital, ein N-Methyl-Barbiturat, (1g/50kgKG in 10-20%iger Lösung i.v., verabreicht innerhalb von 10-20 Sekunden) ergibt eine kurze chirurgische Toleranz mit einem Nachschlaf von 30-60 Minuten und länger(130).

Zum Teil treten in der Aufwachphase leichte Exzitationen auf, die aber durch eine sedative Prämedikation mit z.B. Combelen(1-2 ml/50kgKG) unterdrückt werden können(147).

2.2.1.5.3. Methohexital(Brevimytal^RNatrium)

Methohexital ist das Barbiturat, das am schnellsten metabolisiert und eliminiert wird. Die gute Metabolisierbarkeit von Methohexital bedingt eine weniger starke Abhängigkeit vom unterschiedlichen Leberentwicklungszustand junger Kälber. Aus diesem Grund wird es von verschiedenen Autoren als das geeignete Barbiturat für die Anwendung beim (jungen)Kalb betrachtet(9, 99).

Bei einer Dosierung von 2,8-4,5 mg/kgKG in 2,5%iger Lösung und bei zügiger Injektion ist die Einschlafphase kurz und sanft und die chirurgische Toleranz wird sofort erreicht. Da der Lidschlußreflex bei dieser Dosierung schon nach ca. 1 Minute zurückkehrt, ist die Methohexitalnarkose wohl nur zur Intubation bzw. als Einleitungsnarkose geeignet. 12-15 Minuten p.i. sollen die Tiere schon wieder das Standvermögen erreicht haben. Mit einer dreimalig wiederholten Injektion der ursprünglichen Dosierung nach Wiederkehr des Lidschlußreflexes wurden jeweils die gleichen Effekte erzielt; eine kumulative Wirkung war nicht zu beobachten(103).

2.2.1.5.4. Thiobarbiturate

Thiobarbiturate finden als i.v. injizierbare Kurznarkotika ihre Verwendung. Die Applikation von Thiobarbiturat wird in unterschiedlicher Art empfohlen. Je nach Autor soll die intravenöse Applikation zügig für die erste, langsam oder nach Wirkung für die zweite Dosishälfte erfolgen(22), oder innerhalb einer bestimmten Zeit(20 Sekunden) verabreicht werden(131). An gleicher Stelle wird aber auch erwähnt, daß rasche Thiobarbituratinjektion zu kurzdauernder Apnoe führen kann. Die Exzitationsneigung bei Thiobarbituraten wird, im Vergleich zu anderen Barbituraten, als geringer angesehen(147).

Folgende Dosierungen werden im Schrifttum erwähnt:

Methitural	(Thiogenal ^R)	:	15-16 mg/kgKG	(131)
		:	18 mg/kgKG	(22)
Thiopental	(Pentothal ^R)	:	5-10 mg/kgKG	(78)
Thiopental	(Pentothal ^R)	:	10-20 mg/kgKG	(135)
Thiamylal	(Surithal ^R)	:	6-12 mg/kgKG	(135)

Eine Prämedikation mit einem Neuroleptikum (z.B. Decentan^R, 50 mg für ältere Kälber) wird empfohlen, um eine Kreislauf- und Atemstabilisierung zu erreichen(131). Bei den oben angeführten Dosierungen beträgt die Dauer der chirurgischen Toleranz ca. 10-15 Minuten mit einer Nachschlafdauer von 20-30 Minuten, bei der höchsten Dosis auch bis zu einer Stunde. Eine Narkoseverlängerung durch Nachdosierung (nur bei kräftigen, älteren Tieren!) ist prinzipiell möglich. Ein Drittel der Ausgangsdosis ergibt eine Verlängerung der chirurgischen Toleranzdauer um ca. 10 Minuten. Aber aufgrund des Umverteilungsphänomens mit der Gefahr der Kumulation besteht die Möglichkeit einer ausgeprägten Depression von Atmung- und Kreislauf und einer extremen Länge der Narkose(47). In diesem Zusammenhang ist auch zu beachten, daß Thiopental von den kurzwirkenden Barbituraten am stärksten kumuliert, da es nicht nur sehr langsam metabolisiert wird, sondern dabei sogar noch durch oxydative Desulfurierung in das sedativ - hypnotisch langwirksame Pentobarbital umgewandelt werden kann(36, 147).

Bei einem Vergleich Thiamylal mit Thiopental ergab sich keine

Überlegenheit des einen Mittels über das andere. Als hauptsächliche negative Nebenwirkung zeigte sich bei Thiopental eine initiale Apnoe, bei Thiamylal kardiale Arrhythmien(9).

Die Neigung zu kardialen Arrhythmien und die vagusreizende Wirkung von Methitural macht nach Westhues und Fritsch(147) eine vegetativ dämpfende Prämedikation erforderlich. Bei einer Dosierung von 20 mg/kgKG i.v. wird die Narkosedauer hier mit 8-10 Minuten, der Nachschlaf mit 5-10 Minuten angegeben.

2.2.2. Inhalationsnarkotika

2.2.2.1. Allgemeines zur Inhalationsnarkose

Die Inhalationsnarkose wird durch eine kontinuierliche Anästhetikazuführung über den Atmungsapparat bewirkt. Dabei gelangen die Anästhetika durch physikalische Lösungsvorgänge - Inhalationsgasgemisch-Alveole-Blut - in das zentrale Nervensystem.

Das Inhalationsgasgemisch wird dem Patienten über eine Gesichtsmaske bzw. besser über einen Endotracheal - Katheter mittels eines geeigneten Narkoseapparates zugeführt. Es besteht, je nach Narkosetechnik, aus Raumluft oder einem künstlichen Gasgemisch. Während nun unter physiologischen Bedingungen der Luftsauerstoffgehalt von ca. 21% für eine ausreichende Oxygenierung genügt, entsteht während der Anästhesie-- aus den verschiedensten Gründen - oft die Situation einer Sauerstoff-unterversorgung.

Beim Kalb liegt, auch bei sachgemäß durchgeführter Anästhesie, der Grund für das Entstehen eines Sauerstoffmangels sehr oft in einer Ventilations - Perfusionsstörung(106). Die Gründe für diese Verteilungsstörung von Durchblutung und Belüftung der Lunge sind in der Anatomie (der Großtiere) und in der unphysiologischen Narkoselagerung(Seite, Rücken) zu suchen. Je nach der Ausstattung des benützten Narkoseapparates kann dieser Hypoxie begegnet werden durch:

- Erhöhung des Sauerstoffanteils im Inhalationsgasgemisch auf 50% Vol. und mehr

- Erhöhung des Atemzugvolumens
- Erhöhung der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens

Die Wirksamkeit der erstgenannten Methode muß aber, gerade bei längeren Operationen(1 Stunde und mehr) in Frage gestellt werden. Günstig erscheint bei längeren Anästhesiezeiten eine Hochdruckbeatmung mit 30-40 cm H₂O(27, 28, 104), da nach Donawick et al.(27) schon nach 60 Minuten Spontanatmung(Halothan, N₂O + 40% Vol. O₂) eine leichte bis starke Anoxämie auftritt. Über ähnliche Erfahrungen berichten Steffey und Howland(129). Als Alternative zur kontinuierlichen Hochdruckbeatmung bieten Donawick et al.(27) eine periodische(alle 5 Minuten) Hyperinflation("Seufzer") an, bei der kollabierte Luftwege und Lungenatelektasen wieder eröffnet werden sollen.

2.2.2.2. Lachgas

Lachgas(N₂O, Stickoxydul) ist ein gasförmiges Narkotikum, das weder brennbar ist noch die Schleimhaut der Atemwege reizt. Bei guter analgetischer Wirkung ist jedoch die hypnotische Komponente so schwach ausgebildet, daß es erst bei Konzentrationen von 75-80% Vol. im Inhalationsgemisch Bewußtlosigkeit erzeugt. Aus diesem Grund eignet sich Lachgas nur als Adjuvans in kombinierten Narkoseverfahren(36). Es dient hier aber auch als Trägergas für andere dampfförmige Anästhetika, deren Wirkung es zusätzlich verstärkt. Auch Gasnarkotika werden über das Blut an ihren Wirkungsort im Organismus transportiert. Aufgrund der Tatsache, daß sich Gasgemische in Körperhöhlräumen der Alveolargaszusammensetzung angleichen, kommt es bei einer Inhalationsnarkose mit Lachgas zum Diffundieren von Lachgas aus dem Blut in gasgefüllte Hohlräume, u.a. in den Pansen. Da die Wasserlöslichkeit von Lachgas 36 mal größer ist als die von Stickstoff, kann das Blut 36 mal mehr Lachgas als Stickstoff transportieren. Aus diesem Grund diffundiert Lachgas auch schneller in den Pansen als es N₂ dort verdrängen kann und fördert dadurch die Entstehung einer Tympanie(38,85,124,135). Dieses Problem stellt sich aber nur bei Anästhesiezeiten von 1-2 Stunden und

länger sowie bei Kälbern, die präoperativ schon eine ausgeprägte Tympanie aufweisen, da die Gasvolumenzunahme umso ausgeprägter ist, je mehr Gas ursprünglich vorhanden ist(115). An dieses Problem ist allgemein auch bei Ileus - Patienten und besonders bei Patienten mit geschlossenem Pneumothorax(Experimentelle Chirurgie) zu denken. Bei Ileus - Patienten wird in der Humanmedizin(115) empfohlen, nach etwa 15 Minuten die N_2O -Zufuhr auf ca. 50% zu reduzieren. Die Empfehlung dieses Verfahrens dürfte sich auch auf das Kalb übertragen lassen.

Aus den gleichen physikalischen Gründen kann es nach Beendigung einer Inhalationsnarkose mit Lachgas zu einer Hypoxie kommen. Das in großer Menge im Blut gelöste Stickoxydul strömt rasch in die Lunge und es entsteht durch eine Senkung des Sauerstoffanteils im Alveolargemisch eine sogenannte Diffusionshypoxie. Um dem entgegenzuwirken, darf nach einer Lachgasnarkose nicht sofort auf Luftatmung umgestellt werden, sondern es muß noch mindestens 5 Minuten lang 100 Prozent Sauerstoff verabreicht werden(Sauerstoffdusche)(38,124).

2.2.2.3. Halothan(Fluothane^R)

Halothan(Trifluor-Brom-Chloräthan) hat in den letzten zwei Jahrzehnten eine weltweite Verbreitung sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin gefunden, unter anderem, weil es nicht brennbar ist und so die gefahrlose Anwendung von z.B. der Elektrokoagulation erlaubt(36).

Aufgrund seiner hohen Lipid- und geringen Wasserlöslichkeit flutet Halothan schnell an bzw. ab. Die Narkose ist also gut steuerbar und die Phasen des Einschlafens und Aufwachens laufen schnell ab(77). Die notwendige Intubation kann unter dem Einfluß von kurzwirkenden Einleitungsnarkotika erfolgen oder, zwar schonend, aber zeitraubend und umständlich, mit einer Halothanmaske (bei 4% Vol. Halothan in der Einatemungsluft sind 5-6 Minuten Einleitungszeit nötig)(122). Bei der Masken-Narkose können aber langandauernde und störende Exzitationen

auftreten(Köstlin,R.;pers.Mitteilung).

Die Halothandosierung in der Anflutungsphase sollte 3-4% Vol. bei O_2 als Trägergas nicht überschreiten, die Unterhaltungsdosis für die chirurgische Toleranz wird mit $0,81 \pm 0,03\%$ Vol.(129) bzw. mit 1,0-1,5% Vol.(121) angegeben. Durch Zugabe von 50% Vol. N_2O läßt sich die Unterhaltungsdosis auf 0,59% Vol.(129) bzw. 0,25-0,5% Vol.(121) reduzieren.

Der hauptsächlichste Nachteil der Halothannarkose liegt in ausgeprägten kardialen und respiratorischen Depressionen, die bei Dauerapplikationen von mehr als 1,5-2,0% Vol. auftreten können(36,38, 49,77,124).

Eine weitere negative Beeinflussung des Kreislaufsystems kann durch die Sensibilisierung des myokardialen Erregungsleitungssystems für Katecholamine durch Halothan erfolgen(36,124).

Neben der ungünstigen Beeinflussung von Atmung und Kreislauf soll noch festgestellt werden, daß Halothan wie andere Anästhetika eine Belastung der Leberfunktion bewirken kann. Über eine direkte Lebertoxizität von Halothan wird zur Zeit noch diskutiert(38).

Alle negativen Nebenwirkungen stehen in ihrer Intensität in direkter Relation zur Höhe der Halothandosierung. Aus diesem Grund sollte der "Spareffekt" von Lachgas ausgenutzt werden, wobei aber das schon erwähnte Perfusionsverhalten von Lachgas zu bedenken ist.

Die Aufwachphase einer Halothannarkose mit Zumischung von 50% O_2 und 50% N_2O in der Anfangsphase und 100% O_2 in der Aufwachphase war nach Short et al.(121) bei Dreiviertel seines Patientengutes innerhalb von 30 Minuten beendet.

Für chirurgische Eingriffe am offenen Thorax(experimentelle Chirurgie) wie für alle länger als 1 Stunde dauernden Narkosen werden folgende Narkoseempfehlungen genannt(28, 39, 78):

- Einleitung mit Halothan - Gesichtsmaske
- Intubation
- Bei einem Trägergasgemisch von 50:50 $N_2O:O_2$ werden während der Anflutungsphase bis zu 4% Vol. Halothan benötigt
- Als Unterhaltungsdosis sind 1-1,5% Vol. ausreichend
- Hochdruckbeatmung(30-40 cm H_2O)

2.2.2.4. Methoxyfluran(Penthrane^R)

Methoxyfluran ist ein halogenerter Äther(1,1-Difluor-1-Methoxy-2,2-dichloräthan) mit ähnlichen narkotischen Wirkungen wie Halothan. Es wird in der Tiermedizin vor allem beim Kleintier eingesetzt(38,77). Aufgrund des niedrigen Dampfdruckes beträgt die maximal erreichbare Methoxyflurankonzentration im Inhalationsgemisch nur 3% Vol.(bei 20°C Raumtemperatur). Die Gefahr einer Überflutung ist dadurch in der relativ lang andauernden Einleitungsphase nicht gegeben(36). Bei einer Atropinsulfat(0,05 mg/kgKG) - Pentobarbital - Einleitungsnarkose und einer Anästhesiedauer von 3-5 Stunden sahen Perper und Najarian(95) Aufwachzeiten von 15 Minuten bis 1-2 Stunden, abhängig von der Tiefe der letzten 30-40 Minuten der Narkose.

Die Muskelrelaxation bezeichnen sie als gut, die Narkosetiefe ebenso. Einen Vorteil sehen sie auch in der partiellen Autoregulation der Narkosetiefe bei Spontanatmung, die ein Resultat der atemdepressiven Methoxyfluranwirkung sei. Die Wirkung auf das Myokard ist negativ inotrop und katecholamin-sensibilisierend, aber nicht in dem Ausmaß wie die von Halothan(38). Von (reversiblen)Hepathopathien und Nephropathien durch Metaboliten des Methoxyfluran wird beim Menschen berichtet, wobei besonders eine Prädisposition bei adipösen oder bei mit langwirkenden Barbituraten, Tetracyclin oder Gentamycin vorbehandelten Patienten besteht(34). Beim Tier konnten bisher keine Nephropathien nachgewiesen werden(38, 77, 94, 99).

2.2.2.5. Chloroform

Die Chloroformnarkose beim Kalb hat heute nur mehr historische Bedeutung. Die Anwendung von Chloroform, einer halogenierten Kohlenwasserstoffverbindung, erfolgt mittels einer Inhalationsmaske nach Wirkung. Gefahren sind postoperative Aspirationspneumonien und Leberschädigungen sowie der primäre Herzstillstand bei Überdosierung(36, 49, 130, 133). Außerdem kann durch Oxydation aus Chloroform das hochgiftige Phosgen entstehen.

2.2.2.6. Äther

Äther(Diäthyläther) gehört zu den dampfförmigen Inhalationsnarkotika und hat den prinzipiellen Nachteil, daß es im Sauerstoff(2-82% Vol.) - Gemisch hochexplosiv ist. Außerdem entstehen unter Lichteinfluß hochgiftige Peroxyde. Soma(126) bezeichnet die Äthernarkose beim Kalb als sicher und ausreichend, erwähnt aber eine stark erhöhte Salivation, die eine Narkoseeinleitung mit einer Atemmaske stark behindert. Diese Einleitungsnarkosemöglichkeit wird aber von Larson et al.(78) angewandt. Eine vorteilhafte Nebenwirkung des Äthers ist seine reflektorische Stimulation des Atemzentrums, die bis in die tiefsten Stufen des Toleranzstadiums für eine ausreichende Atemkapazität sorgt. Die günstige Beeinflussung des Kreislaufs - direkte depressorische Einflüsse werden durch erhöhten Sympathikotonus maskiert(75) - soll hier ebenfalls erwähnt werden. Äther beeinflusst die Leberfunktion minimal und erzeugt eine sehr zufriedenstellende Muskelrelaxation(36, 38, 77).

Bolz schreibt, daß dem Rind generell eine äußerst hohe Empfindlichkeit (Exzitationen) für eine Ätherüberdosierung nachgesagt wird(6).

2.2.2.7. Cyclopropan

Cyclopropan(Trimethylen) ist ein farbloses, hochexplosives Gasnarkotikum, dem Soma(126) eine problemlose Anwendung auch beim Kalb attestiert. Gründe für die wenig verbreitete Anwendung von Cyclopropan bei der Narkose beim Kalb liegen besonders in der hohen Explosionsgefahr und in seiner Kostspieligkeit.

Obwohl Cyclopropan eine große therapeutische Breite besitzt, kann seine atemdepressive Wirkung und die negativ inotrope Herzwirkung zu Problemen führen. Bei sehr zufriedenstellender Analgesie erzeugt Cyclopropan, ebenso wie Lachgas, keine Muskelerschlaffung, was die zusätzliche Anwendung von muskelrelaxierenden Mitteln notwendig macht (36,77). Hall(47) bezeichnet Cyclopropan als hervorragendes Anästhetikum

beim Kalb. Als Nachteil führt er an, daß, in Kombination mit Barbituraten, die Atmung zu oberflächlich sei, um eine ausreichende Cyclopropananflutung und damit eine optimale Narkosetiefe zu erreichen.

2.3. Schrifttum über die untersuchten Anästhetika

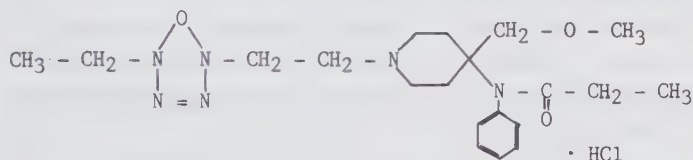
2.3.1. Alfentanil

2.3.1.1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Alfentanil(R 39209) 1976 von Janssen Pharmaceutica(Beerse/Belgien) synthetisiert, hat als Fentanylabkömmling folgende chemische Bezeichnung:

N-(1-(2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)ethyl)-4-(methoxymethyl)-4-piperidiny)-N-phenylpropanamid monohydrochlorid
Die Summenformel lautet: $C_{21}H_{32}N_6C_3HCl$

Die Strukturformel stellt sich folgendermaßen dar:



Das Molekulargewicht beträgt 452,98.

Alfentanil ist ein fast weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt zwischen 135 und 140°C, das sehr gut in Methanol und Chloroform und gut in Wasser, Äthanol und Propanol löslich ist.

2.3.1.2. Zentralnervöse Wirkung von Alfentanil

Wie alle Opiate wirkt Alfentanil via spezifische Rezeptoren im Gehirn. Die erregende bzw. dämpfende Wirkung von Morphinen erfolgt durch Reduktion neuronaler Aktivität (Erregung: Hemmung von Neuronen mit hemmender Wirkung)(36, 125). Die analgetische Wirkung beruht weniger auf einer Sensibilitätsreduktion, als auf einer Hemmung der nozizeptiven Affärenzen zum limbischen System mit daraus resultierender

Depression der affektiven Reaktionen auf den Schmerzreiz(77).

Die atemdepressive Wirkung liegt begründet in einer Hebung der Reizschwelle des Atemzentrums gegenüber der CO_2 -Spannung bzw. der H^+ -Ionenkonzentration(36).

Alfentanil bewirkt im EEG eine Amplitudenerhöhung und eine Erniedrigung der Frequenz. Dieses EEG-Bild gleicht nicht dem einer Schlafphase, sondern sollte als "narkotisch-hypnotische Phase" bezeichnet werden(66). Die Effekte sind dosisabhängig und dauern in der Subcortex länger an als in der Cortex.

Verglichen mit Fentanyl, das eine vagale Stimulation bewirkt, überwiegt bei Alfentanil die Stimulation des Sympathikus. Bei unzureichender Analgesie tritt ein Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck auf(18).

De Castro(17) fand beim Hund bei steigender Alfentanildosierung folgendes Verhalten des Neurovegetativums:

Die Dosierung bis zu 0,04 mg/kgKG Alfentanil führt zu einer vagalen Dominanz mit Hochdruck, Bradykardie, Nausea, Sialorrhoe und Epiphora. Bei einer Dosierung von 0,04 bis 1,25 mg/kgKG ist das Neurovegetativum ausgeglichen.

1,25 bis 5 mg/kgKG Alfentanil bewirken eine gesteigerte Sympathikotonie mit Tachykardie, Anstieg des Herzminutenvolumens und Hypertonie. Bei 5 bis 10 mg/kgKG und mehr Alfentanil tritt eine vollkommene Störung des Neurovegetativums auf, wobei die Sympathikusstimulation indirekter Art ist: wie bei anderen Morphinderivaten provozieren hohe Alfentanildosen eine Ausschüttung von Katecholaminen.

Im übrigen wird auf große Unterschiede bezüglich des Neurovegetativums bei den einzelnen Spezies verwiesen(17).

2.3.1.3. Pharmakokinetik

Pharmakologische Wirkungscharakteristika von Alfentanil sind der rasche Wirkungseintritt und die kurze Wirkungsdauer. Pharmakokinetisch wird dies durch einen Plasmaspiegelverlauf mit einer initialen Halbwertszeit($t_{0,5}$) von 4,3 Minuten, an den sich ein langsamerer mit einer

$t_{0,5}$ von 70 Minuten anschließt, belegt. Ferner beträgt die Plasma-proteinbindung ca. 92%. Das heißt, daß 92% des Alfentanil pharmakologisch unwirksam an Blutplasma-proteine gebunden sind. Außerdem scheint die Lipophilie von Alfentanil gering zu sein(112). Borel(8) vermutet aufgrund der Resultate seiner Untersuchung beim Hund, daß Alfentanil eine besonders kurze Dissoziationshalbwertszeit an den Opiatrezeptoren besitzen müsse.

Nach Schüttler und Stoeckl(112) wird die Alfentanilwirkung sowohl durch die hohe Transferkonstante in das periphere Kompartiment(das Maximum im peripheren Kompartiment ist nach 17 Minuten erreicht), als auch die niedrige Eliminationshalbwertszeit(50% des injizierten Alfentanil sind nach 50 Minuten eliminiert) begrenzt.

Aufgrund des schnellen Abbaus von Alfentanil kann auch ein sekundärer Wiederanstieg des Plasmaspiegels mit respiratorischem Rebound - Phänomen ausgeschlossen werden. Aus dem gleichen Grund sind keine kumulativen Effekte zu erwarten(63).

Alfentanil wird in der Leber zu einer Vielzahl inaktiver Metaboliten abgebaut, die dann hauptsächlich über die Niere ausgeschieden werden(66).

2.3.1.4. Wirkung auf den Kreislauf

Die Bedeutung der hämodynamischen Wirkung von Alfentanil wird im Schrifttum im allgemeinen als günstig betrachtet(19, 20, 70, 74, 88, 112, 128).

Hypotensive Effekte von Alfentanil werden durch eine Abnahme des peripheren Widerstandes erklärt(17, 74).

Die Herzfrequenz fällt ab, während die Myokardkontraktilität unbeeinflusst erscheint(74).

Bei zu niedrigen Dosierungen beobachtete De Castro(17) bei erhöhter Herzfrequenz das Auftreten von ventrikulären oder aurikulären Extrasystolen.

Von einem signifikanten Ansteigen des Blutdrucks kurz nach der Injektion wird berichtet(71), ebenso von einem geringgradig positiv inotropen Effekt beim Hund(137).

2.3.1.5. Wirkung auf die Atmung

Alfentanil zeigt eine für Opiate typische Wirkung auf die Atmung(17). Depressorische Einflüsse auf die Sensibilität des Atemzentrums bezüglich der CO₂-Spannung bzw. der H⁺-Ionenkonzentration bewirken eine dosisabhängige Reduktion der Atemfrequenz und des Atemvolumens. Statistisch und klinisch relevante atemdepressive Effekte treten auf, die denen von Fentanyl ähneln, aber früher einsetzen und weniger lang andauern. Das Maximum der Atemdepression, die sich bei Narkosedosierungen von Alfentanil in einer mehrminütigen Apnoe äußern kann, wird beim Kaninchen nach 3 Minuten erreicht (Fentanyl: 5 Minuten) und dauert etwa 10 Minuten an(Fentanyl: 20 Minuten)(11).

Bezüglich des postoperativen Atmungsverhaltens zeigt Alfentanil somit günstigere Werte als gebräuchliche Morphinanalgetika(17, 70, 74, 112).

2.3.1.6. Antagonisten

De Castro(17) berichtet über den schnellen und effektiven Antagonismus von Naloxon auf das gesamte Wirkungsspektrum von Alfentanil, wobei er kleinen, wiederholten Dosen den Vorzug gegenüber (schneller)Überdosierung gibt (ohne Dosisangabe).

Bei Untersuchungen beim Kaninchen ergab sich, daß die Wirkung von Naloxon als Morphinantagonist bei Alfentanil günstiger als bei Fentanyl ist(10).

2.3.1.7. Applikationsformen von Alfentanil in der Tiermedizin

Alfentanil kann intravenös und intraperitoneal appliziert werden. In der Tiermedizin wird Alfentanil bislang nur in Kombination mit Etomidat verwendet (siehe Abschnitt 2.3.2.11.).

2.3.1.8. Toxizität

Embryotoxische und teratogene Effekte traten bei einer Untersuchung mit Ratten und Kaninchen nicht auf(111).

Tägliche intravenöse Gaben von 1,25 mg/kgKG über einen Monat hatten bei Hunden und Ratten außer Inappetenz als Folgeerscheinung der Sedierung keine direkten pathologischen Effekte(66). Zu erwähnen ist aber noch, daß Alfentanil beim Hund ein hochwirksames Antiemetikum(ED_{50} :0,032 mg/kgKG i.v.) ist(90).

In der Literatur finden sich folgende Angaben über die therapeutische Breite (LD_{50}/ED_{50}) von Alfentanil:

- Ratte: $LD_{50}/ED_{50} = 1136$ (18)
- Meerschweinchen: $LD_{50}/ED_{50} = 71,8$ (18)
- Hund: $LD_{50}/ED_{50} = 62,5$ (18)

2.3.2 Etomidat

Etomidat ist ein barbituratfreies, kurz wirksames Hypnotikum ohne analgetische Eigenschaften(146).

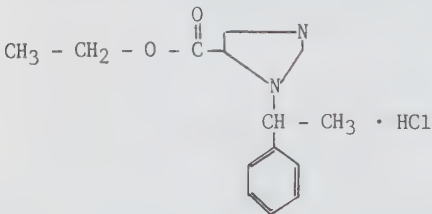
2.3.2.1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Etomidat(R 16660), 1965 von Janssen Pharmaceutica (Beerse/Belgien) synthetisiert, ist ein Imidazolderivat mit der chemischen Bezeichnung:

R-(+)-Äthyl(1-(α -methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat)

Die Summenformel lautet: $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$

Die Strukturformel stellt sich folgendermaßen dar:



Das Molekulargewicht beträgt 244,28.

Etomidat liegt in 2 Isomeren vor, von denen lediglich das rechts-drehende pharmakologisch wirksam ist.

Etomidat ist ein weißlich-gelbes, kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt zwischen 65 und 70°C, das nicht in Wasser, aber gut in Säuren, Alkohol und Chloroform löslich ist.

2.3.2.2. Zentralnervöse Wirkung von Etomidat

Die Wirkung des Hypnotikums Etomidat auf das ZNS ist mehrschichtig. Zum einen sind im Bereich der Formatio reticularis, dieser funktionellen Koordinationsstruktur für die einzelnen Hirnnervenkerne der verschiedenen Gehirnabschnitte, hemmende Einflüsse nachgewiesen worden(2, 110), wodurch die unter Etomidat auftretenden Myoklonien als Zeichen

der Enthemmung bzw. direkten Stimulation dienmesenzephaler Bereiche gedeutet werden können(24). Zum anderen kann die ungenügende Dominanz der kortikalen und subkortikalen Zellverbände durch eine generelle Depression der Neocortex erklärt werden(2, 110).

Es läßt sich eine direkte Beeinflussung des vegetativen Nervensystems nachweisen, wobei der Sympathikus p.i. kurzfristig eine Tonussteigerung erfährt.

Die zu erwartende Exzitationsphase war bei den Versuchen von Pfeifer et al.(96) nur andeutungsweise nachweisbar. Dieser kurzfristigen Sympathikusaktivierung folgte eine in Relation zum Wachwert-Sympathikotonus und zur Dosishöhe stehende Sympathikudämpfung, die nach Hughes und Mackenzie(62) eine kardiovaskuläre Dämpfung bewirken mußte.

Die trotz der erwiesenen Sympathikudämpfung auftretende Tachykardie wird durch eine vagolytische Komponente erklärt(96,123).

Eine über Barorezeptoren verursachte Kreislaufbeeinflussung durch Etomidat wird ausgeschlossen(62).

2.3.2.3. Pharmakokinetik

Etomidat, das schnell im Gehirn eine hohe Konzentration erreicht, liegt in zwei Isomeren vor, wobei aber nur das (R)-(+)-Isomer pharmakologisch aktiv ist. Vom Rezeptor ist also eine Stereospezifität zu erwarten(54, 56, 80, 139).

Der schnelle, injektionsgeschwindigkeitsabhängige Wirkungseintritt von Etomidat wird durch den raschen Konzentrationsausgleich Plasma - Gehirngewebe erklärt(80). Eine Inaktivierung von Etomidat erfolgt auf der einen Seite durch eine weitere Umverteilung, auf der anderen Seite durch eine rasche Metabolisierung, bei der durch Hydrolyse der Ester-Gruppe R-(+)-1-(α -methyl-benzyl)-5-imidazol-Carboxylsäure entsteht, die pharmakologisch inaktiv ist und über die Niere ausgeschieden wird(40, 54, 56, 58).

Beim Menschen tritt nach i.v.-Verabreichung von Etomidat ein zweiphasiger Abfall des Plasmaspiegels auf. Schüttler et al.(114)

sehen in diesem Sachverhalt ein offenes Zweikompartiment-Modell, dem keine exakten anatomisch-physiologischen Äquivalente zuzuordnen sind. Die Halbwertszeit der ersten Phase wird mit 3 Minuten, die der darauffolgenden, langsameren Phase mit 70 Minuten(biologische Halbwertszeit) angegeben. Heykants et al.(55) geben die biologische Halbwertszeit beim Menschen mit 75 Minuten an, während andere Autoren längere Halbwertszeiten ermittelten.

Nach van Hamme et al.(139) liegt die Halbwertszeit der Inaktivierung, die hauptsächlich in der Leber, zu einem sehr geringen Teil aber auch im Plasma abläuft, bei 4,6 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb der ersten 24 Stunden zu 75% über die Niere, zu 13% über die Fäzes(32). Eine Toleranzbildung konnte bei Hund, Ratte, Kaninchen und Meer-schweinchen nicht nachgewiesen werden(62).

2.3.2.4. Wirkung auf den Kreislauf

Die kardiovaskuläre Stabilität bei der Anwendung von Etomidat allein oder in Kombination mit unterschiedlichen Medikamenten wird im human-(12, 23, 43, 44, 72, 73, 92, 101)- und veterinärmedizinischen(50, 118, 123) Schrifttum generell herausgestellt.

Von initialen Tachykardien, die sich aber durch Kombination mit Opiaten vermeiden lassen, wird berichtet(68, 113, 117, 148). Von Kettler et al. (72) wird ein 19%iger Anstieg der Koronardurchblutung sowie eine Abnahme des Koronargefäßwiderstandes beschrieben, was sie auf eine direkte Wirkung von Etomidat auf die Gefäßwand zurückführen. Eine statistisch signifikante Veränderung des koronaren Sauerstoffverbrauchs konnten sie nicht feststellen. Ferner konnten Kettler et al. bzw. Hempelmann et al.(51, 52) eine zwar geringgradige, aber signifikante, negativ inotrope Wirkung von Etomidat nachweisen. Diese Inotropie sowie ein initialer Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes(12, 51, 62, 72, 101, 148) verursachen eine vorübergehende Blutdrucksenkung. Das Verhalten des Pulmonalarteriendrucks sowie des Wedge-Drucks ist analog(31, 42, 51, 62, 72, 79, 96, 101, 116, 123, 148, 153).

Beim Hund nimmt nach Tarnow et al.(132) die Nierendurchblutung unter Etomidat leicht ab, ohne daß aber die Nierenfunktion beeinträchtigt wird.

2.3.2.5. Wirkung auf die Atmung

Allgemein wird eine geringe Beeinflussung der Atmung beschrieben. Geringgradig atemdepressorische Effekte(33, 35, 42, 50, 69, 136), initiale Hyperventilation mit nachfolgender kurzer Apnoe(32, 100) bzw. initiale Apnoe, die verstärkt in der Kombination mit Morphinderivaten auftritt(2, 42, 79, 86, 152, 153), werden angeführt.

Der Abfall von p_aO_2 bzw. der Anstieg von p_aCO_2 post injectionem ist zum Teil signifikant, wobei im weiteren Verlauf der Narkose aber eine Wiederannäherung an den Ausgangswert erfolgt(15, 31, 51, 79, 100). Nach Doenicke et al.(26) treten im Säure-Basen-Haushalt keine signifikanten Änderungen auf. Unter Narkosebedingungen konnten hemmende Einflüsse von Etomidat auf die mitochondriale Atmungskette nicht nachgewiesen werden(41). Hoffmann und Schockendorff(57) erwähnen, daß bei einem Langzeitsedierungsversuch keine vermehrte Bronchialschleimsekretion erfolgt.

2.3.2.6. Nebenwirkungen von Etomidat

Die Nebenwirkungen von Etomidat, die in der Literatur aufgrund der Häufigkeit ihres Auftretens bzw. ihrer praktischen Bedeutung hervorgehoben werden, sind zum einen Schmerzen im Injektionsbereich, zum anderen unfreiwillige Muskelbewegungen in der Einleitungsphase. Die Schmerzen im Injektionsbereich, die hauptsächlich bei der Applikation über kleine Venen auftreten(37, 43, 59), sind qualitativ und quantitativ wohl davon abhängig, welches Lösungsmittel für Etomidat verwendet wird. Organische Lösungsmittel wie Polyäthylenglykol bzw. Propylenglykol vermindern die schmerzverursachende Azidität und die niedrige

Osmolarität und sind damit wässrigen oder NaCl - Lösungen überlegen (53, 83, 153).

Myoklonien treten allgemein kurzfristig nach der Injektion von Etomidat auf(31, 64, 96, 117, 118). Das Ausmaß dieser Exzitationen soll bei Bolus-Injektion stärker sein, die Frequenz seines Auftretens aber sinken(32, 79).

Möglichkeiten, um diese störenden Nebenwirkungen quantitativ und qualitativ einzuschränken, sind die Prämedikation mit Diazepam (42, 83, 153) und, noch günstiger, mit Opiaten(59, 138, 153).

Zu erwähnen ist noch, daß Scorgie(117) vom Auftreten von Epiphora und Schweißausbrüchen berichtet, die aber mit Atropin leicht einzudämmen seien.

2.3.2.7. Histaminfreisetzung

Bei einer Zusammenfassung der Charakteristika von Etomidat ist hervorhebenswert, daß Etomidat das bisher einzige Hypnotikum ist, bei dem keine Histaminfreisetzung nachgewiesen werden konnte und bei dem somit auch keine histaminbedingten anaphylaktoiden Reaktionen zu erwarten sind(25, 144).

2.3.2.8. Antikonvulsive und anti-anoxische Eigenschaften von Etomidat

Etomidat ist ein Antikonvulsivum, das sich in allen Krampfmodellen als wirksam erwiesen hat. Die antikonvulsive Wirkungsdauer liegt bedeutend über der hypnotischen(145, 146). Diese, über die hypnotische Wirkungs-
dauer reichende Aktivität, zeigt sich auch bei seiner anti-anoxischen Eigenschaft, aus der bei Gehirntrauma- und Hypovolämie - gefährdeten Patienten eine Senkung der Letalität resultiert. Die Kausalität dafür ist in einer durch Etomidat bedingten Senkung des intrakranialen Drucks und des zerebralen Sauerstoffverbrauchs zu suchen(98, 116, 145). Der zerebrale Perfusionsdruck, direkt abhängig von intrakranialem und arteriellem Druck, fällt aber nach Cunitz et al.(16) nicht nennenswert ab.

2.3.2.9. Applikationsformen und bekannte (Narkose-)Dosierungen von Etomidat in der Tiermedizin

Etomidat kann intravenös, intramuskulär und intraperitoneal appliziert werden.

- Ratte: 1,25 mg/kgKG Etomidat führen zu einer 5-minütigen Hypnose, die rasch eintritt. Die Dauer der Hypnose ist direkt dosisabhängig(64).

Bei anderen Zielsetzungen der Untersuchung werden Dosierungen zwischen 1 und 12 mg/kgKG Etomidat und ihre Effekte angegeben(14, 46, 54, 65, 140, 145)

- Meerschweinchen: 0,45 mg/kgKG Etomidat führen zu einer 5-minütigen Sedierung mit raschem Eintritt. Auch hier ist die Wirkungs-dauer dosisabhängig(64).

Andere Dosisangaben mit verschiedener Zielsetzung schwanken zwischen 0,19 und 7,13 mg/kgKG Etomidat(146).

- Hund: 0,6 mg/kgKG Etomidat führen zu einer 5-minütigen Sedierung mit raschem Eintritt(64).

Andere Dosierungsangaben unter verschiedener Zielsetzung schwanken zwischen 0,48 und 7,56 mg/kgKG Etomidat(132, 146).

- Katze: Bei der Katze wurden bei unterschiedlichen Untersuchungen Dosierungen zwischen 0,125 und 4,0 mg/kgKG Etomidat angewandt (2, 96, 110, 123).

- Maus: 4,1 mg/kgKG Etomidat führen zu einer 5-minütigen Sedierung(64).

Andere Dosierungsangaben unter verschiedener Zielsetzung schwanken zwischen 2,5 und 29,5 mg/kgKG Etomidat(146).

- Kaninchen: 0,53 mg/kgKG Etomidat führen zu einer raschen Sedierung(64).

Weitere Dosierungsangaben unter verschiedener Zielsetzung schwanken zwischen 0,53 und 11,9 mg/kgKG Etomidat(62, 64, 146).

- Schwein: 1,2 mg/kgKG Etomidat i.v. führen zu einer intubationsfähigen Kurz-narkose mit minimalen respiratorischen und kardiovaskulären Veränderungen.

Die intraperitoneale Applikation von 16,5 mg/kgKG Etomidat bewirkt eine 30-40-minütige chirurgische Toleranz(50).

Mit 100 ml/h einer Lösung von 125 mg Etomidat in 250 ml 5%iger Glukoselösung ist eine bedingt steuerbare intubations-unabhängige Anästhesie möglich(50).

2.3.2.10. Toxizität

Mögliche teratogene Einflüsse von Etomidat bei Ratte und Kaninchen wurden von Janssen et al.(64) bzw. Haehl(46) nicht festgestellt. In der Literatur finden sich folgende Angaben über die therapeutische Breite(LD₅₀/ED₅₀) von Etomidat:

- Ratte: LD₅₀/ED₅₀ = 26 (64, 65)
- Meerschweinchen: LD₅₀/ED₅₀ = 50 (64)
- Hund: LD₅₀/ED₅₀ = 15,9 (64)
- Maus: LD₅₀/ED₅₀ = 29 (64)
- Kaninchen: LD₅₀/ED₅₀ = 24 (64)

2.3.2.11. Bekannte (Narkose-)Dosierungen von Alfentanil und Etomidat in Kombination untereinander oder mit anderen Narkotika in der Tiermedizin

Ratte: 0,2-0,215 mg/kgKG Alfentanil + 15 mg/kgKG Etomidat i.p. ergeben eine chirurgische Toleranz von 15-25 Minuten mit einer Rekonvaleszenzdauer von 55-70 Minuten(13).

15 mg/kgKG Etomidat i.m. + 0,003 mg/kgKG Carfentanyl i.m. ergeben für 55 Minuten eine tiefe Sedierung mit vollständiger Muskelrelaxation und guter Analgesie. Die Nachschlafdauer beträgt ca. 100 Minuten(109).

Meerschweinchen: 0,15 mg/kgKG Alfentanil + 20 mg/kgKG Etomidat i.p. bewirken eine chirurgische Toleranz von durchschnittlich 16 Minuten mit einer Rekonvaleszenzzeit von 110 Minuten(97). 20 mg/kgKG Etomidat + 0,004 mg/kgKG Carfentanyl i.m. bewirken für 20-25 Minuten eine gute Sedation, Muskelrelaxation und Analgesie(91).

Kaninchen: Da bei der Alfentanil-Etomidat-Narkose beim Kaninchen Myoklonien und Exzitationen sehr häufig beobachtet werden, wird als Prämedikation Azaperon(0,25 mg/kgKG i.m.) eingesetzt. Als Narkosedosierung wird 0,03 mg/kgKG Alfentanil + 2,0 mg/kgKG Etomidat i.v. verabreicht, wobei im Einzelfall bis zu Dreiviertel der Initialdosis nachinjiziert werden muß. Die Dauer der sofort eintretenden chirurgischen Toleranz ist durchschnittlich 5-9 Minuten, die Rekonvaleszenzzeit beträgt rund 35 Minuten(3).

Hund: 0,015 mg/kgKG Alfentanil + 1,0 mg/kgKG Etomidat i.v. ergeben eine ausreichende chirurgische Toleranz mit guter Muskelrelaxation von durchschnittlich 6 Minuten. Die Beeinflussung von Atmung und Kreislauf ist geringfügig und die Aufwachzeit beträgt 10 Minuten(118).
0,312 mg/kgKG Droperidol i.m., 15 Minuten später 1,0 mg/kgKG Etomidat + 0,00025 mg/kgKG Carfentanyl ergeben eine Narkosedauer von 13,5 Minuten mit einer Tiefe, die zur Intubation ausreicht(48).
1,0 mg/kgKG Etomidat + 0,005 mg/kgKG Fentanyl i.v. bewirken eine 5-8-minütige Narkose mit guter Analgesie, Intubationsfähigkeit und Geräuschunempfindlichkeit(31).

Schaf und Ziege: Hier wird mit einer mittleren Dosierung von 0,018 mg/kgKG Alfentanil + 1,2 mg/kgKG Etomidat i.v. eine sofort eintretende chirurgische Toleranz von durchschnittlich 6 Minuten erzielt. Die Rekonvaleszenzzeit beträgt ca. 13 Minuten. Auffällig ist eine initial eintretende Kreislauf- und Atemdepression(134).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Versuchsplan und Zielsetzung:

Ziel der eigenen Untersuchungen soll sein, die optimale Dosis einer Alfentanil-Etomidat Narkose beim Kalb zu bestimmen und sie auf ihre Tauglichkeit für die in der Einleitung angeführten Anwendungsgebiete zu untersuchen. Die dazu nötigen experimentellen Arbeiten unterteilen sich in die Abschnitte A und B:

Untersuchungsreihe A

Das optimale Mischungsverhältnis, die optimale Dosierung, Gewöhnungserscheinungen sowie die alleinige Anwendungsmöglichkeit von Alfentanil bzw. Etomidat soll ermittelt bzw. überprüft werden.

Bei der im klinischen Rahmen durchgeführten Untersuchungsreihe A wurden folgende Parameter bestimmt:

1. Herzfrequenz	HF (l/min) *
2. Atemfrequenz	AF (l/min)
3. Zeit bis zum Verlust des Standvermögens	(min)
4. Exzitationen	(min)
5. Verschwinden und Wiederkehr folgender Reflexe:	(min)
a. Lidschlußreflex	
b. Ohrreflex	
c. Kornealreflex	
6. Analgesie	-, +, ++, +++
7. Muskelrelaxation	-, +, ++, +++
8. Aufwachphase	(min)
9. Rektaltemperatur	(°C)

Untersuchungsreihe B

Hier soll die in Untersuchungsreihe A bestimmte optimale Alfentanil-Etomidat-Dosierung bezüglich ihrer Atmungs- und Kreislaufbeeinflussung untersucht werden.

* Zeichenerklärung siehe Seite 2

Folgende Parameter wurden für diesen labordiagnostischen Teil bestimmt:

1. Systolischer Aortendruck	$p_{a\text{syst.}}$	(mm Hg)
2. Diastolischer Aortendruck	$p_{a\text{diast.}}$	(mm Hg)
3. Mittlerer Aortendruck	$p_{a\text{mean}}$	(mm Hg)
4. Pulmonalarteriendruck	p_{AP}	(mm Hg)
5. Pulmonalkapillärer Verschlußdruck	p_{CWP}	(mm Hg)
6. Arterieller O_2 -Partialdruck	p_{aO_2}	(mm Hg)
7. Venöser O_2 -Partialdruck	p_{vO_2}	(mm Hg)
8. Arterieller CO_2 -Partialdruck	p_{aCO_2}	(mm Hg)
9. Venöser CO_2 -Partialdruck	p_{vCO_2}	(mm Hg)
10. Arterieller pH-Wert	pH_a	($-\log H^+$)
11. Venöser pH-Wert	pH_v	($-\log H^+$)
12. Arterielltes aktuelles Bikarbonat	$HCO_3^-_a$	(mMol/l)
13. Venöses aktuelles Bikarbonat	$HCO_3^-_v$	(mMol/l)
14. Arterieller Standard Base Excess	SBE_a	(mMol/l)
15. Venöser Standard Base Excess	SBE_v	(mMol/l)

Errechnete Parameter:

1. Herzzeitvolumen, normiert	$HZV_{\text{norm.}}$	$= \frac{HZV \text{ (l/min)}}{K_{gw.} \text{ (kg)}}$
2. Schlagvolumen, normiert	$SV_{\text{norm.}}$	$= \frac{HZV_{\text{norm.}} \text{ (l/min x kg)}}{HF \text{ (l/min)}}$
3. Peripherer Gefäßwiderstand	TSR	$= \frac{p_{a\text{mean}} \times 80 \text{ (mm Hg)}}{HZV_{\text{norm.}} \text{ (l/min x kg)}}$
4. Pulmonaler Gefäßwiderstand	TPR	$= \frac{p_{AP} - p_{CWP} \times 80 \text{ (mm Hg)}}{HZV_{\text{norm.}} \text{ (l/min x kg)}}$

3.2. Versuchsmaterial und Versuchsbedingungen

3.2.1 Versuchstiere

Zu den experimentellen Versuchen wurden 21 Kälber beiderlei Geschlechts der Rassen Höhenfleckvieh, Braunvieh, Schwarzbunt sowie Höhenfleckviehmischlinge benutzt. Das Durchschnittsgewicht der Tiere lag bei 73 kg mit einem Höchstgewicht von 108 kg und einem niedrigsten Gewicht von 38 kg. Die Kälber wurden von örtlichen Händlern bedarfsweise bezogen. Die Tiere wurden unter den hygienischen und klimatischen Bedingungen einer Großtierklinik gehalten. Der Großraumstall beherbergte neben den Kälbern auch erwachsene Rinderpatienten mit vornehmlich chirurgischen Leiden. Die Fütterung erfolgte mit handelsüblichem Milchaustauscher (Biofix, Bayerische Milch Industrie) sowie Heu und Wasser ad libitum. 16-20 Stunden vor der Narkose wurde den Kälbern das Futter entzogen. Unmittelbar vor einem Narkoseversuch wurden die Kälber klinisch untersucht. Bei erkennbarer, schwerwiegender Erkrankung wurde auf die Versuchstiere bis zu ihrer Rekonvalszenz verzichtet.

Es wurden 71 Narkoseuntersuchungen an 21 Kälbern protokolliert.

Dabei wurde an	1 Kalb	8 Untersuchungen
	1 "	7 "
	6 Kälbern	4 "
	6 "	3 "
	7 "	2 Untersuchungen durchgeführt.

3.2.2. Material, Geräte und Pharmaka

Die benutzte Injektionslösung von Alfentanil(R 39209, Janssen) enthält 0,5 mg Alfentanilhydrochlorid pro ml.

Die verwendete Etomidatinjektionslösung(R 16660, Janssen) enthält 125 mg Etomidat HCl pro ml.

Das Mischungsverhältnis für das Kalb wurde nach Vorversuchen(R.Köstlin, W.Erhardt; pers.Mitteilung) auf 1:83,3 festgelegt.

Säure-Basen-Haushalt- und Blutgasbestimmung erfolgten mit einem Micro Autocal-pH/Blood Gas Analyzer IL 613 (Instrumentation Laboratory).

Die Blutdrucke wurden mit einem elektromagnetischen Druckaufnehmer und einem Druckverstärker (Schwarzer, München) gemessen.

Für die Bestimmung des Herzminutenvolumens wurde die Thermodilutionsmethode gewählt (Gould Thermodilutionskatheter Modell SP 5107, C.O. Computer 924/C, Mennen Greatbach).

Die Pulsfrequenz bei den labordiagnostischen Untersuchungen wurde mittels eines Cardiac-Rate-Monitors (Schwarzer, München) ermittelt.

3.2.3. Statistische Auswertung

Eine statistische Auswertung erfolgte für die Optimaldosierung und die Überprüfung ihrer Atmungs- und Kreislaufwirkung.

Mittelwert($\bar{x}$), Standardfehler(SE) und Standardabweichung(SD) wurden errechnet.

Zum Vergleich des Wachwertes, des 1-Minutenwertes bzw. des 0,5-Minutenwertes sowie der Werte der chirurgischen Toleranz und der Aufwachphase untereinander wurde zusätzlich aus den Einzelwerten des Zeitraums der chirurgischen Toleranz bzw. der Aufwachphase der Mittelwert gebildet und mit diesem Zahlenmaterial ein Test zum multiplen Vergleich verbundener Stichproben nach Friedmann und Wilcoxon-Wilcox durchgeführt.

Die Signifikanzgrenze lag hier bei $p = 0,05$ = signifikant

$p = 0,01$ = hochsignifikant.

Sowohl in den Grafiken als auch in den Tabellen werden signifikante Veränderungen mit *, hochsignifikante mit ** gekennzeichnet, wobei sich Veränderungen immer auf den Wachwert beziehen.

3.3. Untersuchungsreihe A

3.3.1. Untersuchungsablauf und Versuchsvorbereitung

Vor jeder Narkose wurden die Tiere einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen. Wenn das Allgemeinbefinden ungestört war, wurde die V.jugularis der Versuchskälber mit einer Venenverweilkanüle geeigneter Größe (Braunüle^R, Braun Melsungen AG) punktiert. Die Wach-Wert Bestimmung der Herz- und Atemfrequenz erfolgte zu einem Zeitpunkt, an dem aufregungsbedingte Veränderungen wieder abgeklungen waren (Im allgemeinen 10-15 Minuten nach Applikation der Venenverweilkanüle). Anschließend wurde das Narkosemittel mit einer Mischspritze schnell (ca. 5 Sekunden) injiziert.

Während der Narkose waren die Tiere in rechter Seitenlage.

Die Auskultation der Herzfrequenz erfolgte nach 30 Sekunden und nach 2, 3, 5 und 6 Minuten. Anschließend wurde die Herzfrequenz nach jeweils 2 Minuten bestimmt.

Die Atemfrequenz wurde in den gleichen Abständen ermittelt.

Exzitationen wurden bezüglich Dauer, Beginn, Ende, Art und Intensität protokolliert.

Lidschluß- und Kornealreflex wurden durch Berührung mit der Fingerkuppe, der Ohrreflex durch Berührung des äußeren Gehörgangs mit dem Griff einer anatomischen Pinzette überprüft.

Die Analgesiebeurteilung erfolgte durch maximale Periostreizung der Schwanzwirbel mittels einer groben chirurgischen Pinzette (Diese Art der sensiblen Reizung erscheint nach eigenen Erfahrungen allen anderen Schmerzerzeugungsmöglichkeiten beim Kalb in ihrer Effektivität überlegen).

Die Intensität der Analgesie wurde folgendermaßen eingeteilt:

geringe Analgesie:	+	geringgradiges Zucken des Schwanzes als Antwort auf die Schmerzerzeugung und ausgeprägte Kontraktion des Sphinkter ani externus.
--------------------	---	--

deutliche Analgesie:	++	ausgeprägte Kontraktion des Sphinkter ani externus. Kein Zucken des Schwanzes.
vollständige Analgesie:	+++	Fehlen jeglicher Reaktionen (excl. geringfügige Kontraktion des Sphinkter ani externus).

Der Grad der Muskelrelaxation wurde in Relation zur freien Beweglichkeit der oben liegenden Hinterextremität festgelegt:

geringe Relaxation:	+	deutlich spürbare Behinderung
deutliche Relaxation:	++	undeutlich spürbare Behinderung
vollständige Relaxation:	+++	keine Behinderung der Ad- und Abduktion

Aufwachphase:

Aufstehversuche wurden durch geringfügige Reize provoziert, protokolliert, wurde im Ablauf der Aufwachphase folgendes Verhalten des Tieres:

1. Heben des Kopfes
2. Aufrichten in Brustlage
3. Erster Aufstehversuch
4. Stehen

Die Körpertemperatur wurde bei der als optimal erachteten Dosis Alfentanil-Etomidat vor und nach der Narkose, jeweils am stehenden Tier, rektal gemessen.

3.3.2. Versuchsergebnisse

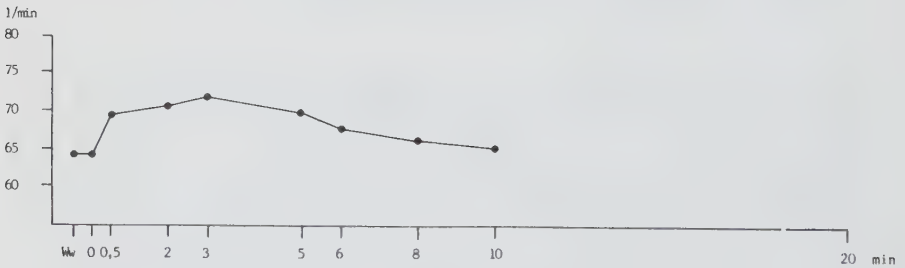
3.3.2.1. Untersuchung zur Dosisfindung

a. Dosierung I: 0,002 mg/kgKG Alfentanil

0,19 mg/kgKG Etomidat

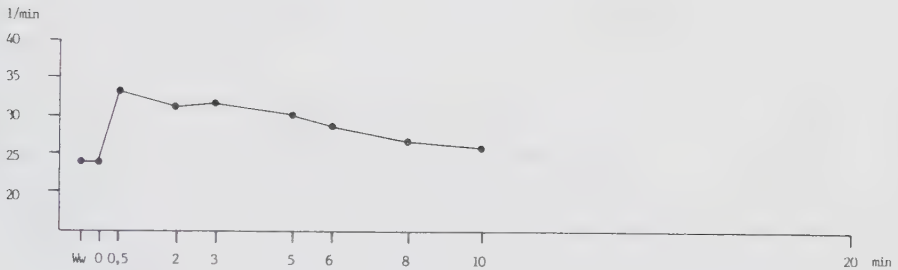
7 Narkoseversuche bei 6 Kälbern

1. Herzfrequenz



Die Herzfrequenz steigt von 64/min im Wachzustand auf maximal 72/min zur 3.Minute und nähert sich bis zur 10.Minute dem Wachwert wieder an.

2. Atemfrequenz



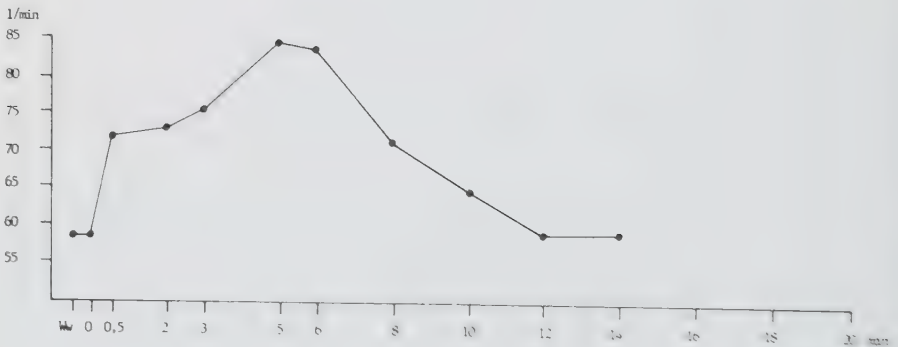
Die Atemfrequenz steigt von 24/min im Wachzustand innerhalb der ersten 30 Sekunden auf 34/min und nähert sich dann wieder dem Wachwert an. Kein Tier legte sich nieder. Bei allen Kälbern trat innerhalb der ersten 1-2 Minuten geringgradige Benommenheit mit Schwanken und zum Teil Taumeln auf. Exzitationen wurden nicht festgestellt. Ein Reflexverlust konnte nicht beobachtet werden. Bei 3 Tieren wurde während durchschnittlich 3,5 Minuten p.i. ein deutlich reduziertes Abwehrverhalten bei der Analgesieüberprüfung registriert.

b. Dosierung II: 0,004 mg/kgKG Alfentanil

0,37 mg/kgKG Etomidat

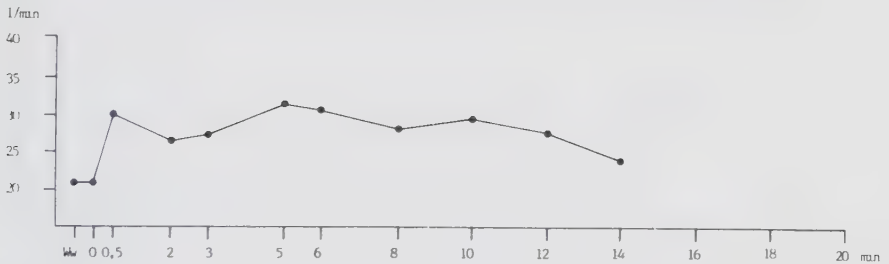
7 Narkoseversuche bei 6 Kälbern

1. Herzfrequenz



Die Herzfrequenz steigt von 59/min im Wachzustand auf 85/min zur 5. Minute an und fällt bis zur 12. Minute wieder auf das Wachwert - Niveau.

2. Atemfrequenz



Die Atemfrequenz steigt nach der Injektion schnell von 22/min auf 30/min(0,5 Minuten p.i.) an. Gegen Ende des Untersuchungszeitraums nähert sich die Atemfrequenz wieder dem Wachwert.

3. Zeit bis zum Verlust des Standvermögens

Von 7 Versuchskälbern verloren 6 nach durchschnittlich 21 Sekunden das Standvermögen

4. Exzitationen

Bei allen Kälbern traten im Zeitraum 10 Sekunden bis 2 Min.20 Sekunden Exzitationen auf. Durchschnittliche Dauer: 70 Sekunden

Vor allem wurde festgestellt: Tremor, hauptsächlich im Bereich der Extremitäten, leichte Ruderbewegungen und bei 2 Tieren "Webern". Bei dem Tier, das nicht das Standvermögen verlor, wurde ca. 3 Minuten lang Zittern, Schwanken und Taumeln beobachtet. Hyperakusie wurde in einem Fall festgestellt.

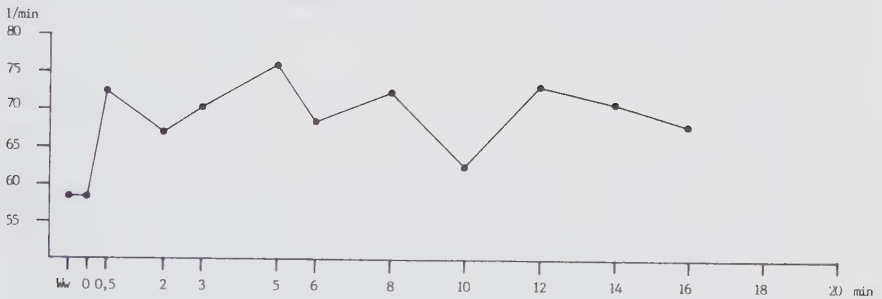
Analgesie, Reflexverlust und Muskelrelaxation: negativ

Nach durchschnittlich 4,5 Minuten standen die Tiere wieder.

c. Dosierung III: 0,009 mg/kgKG Alfentanil
0,75 mg/kgKG Etomidat

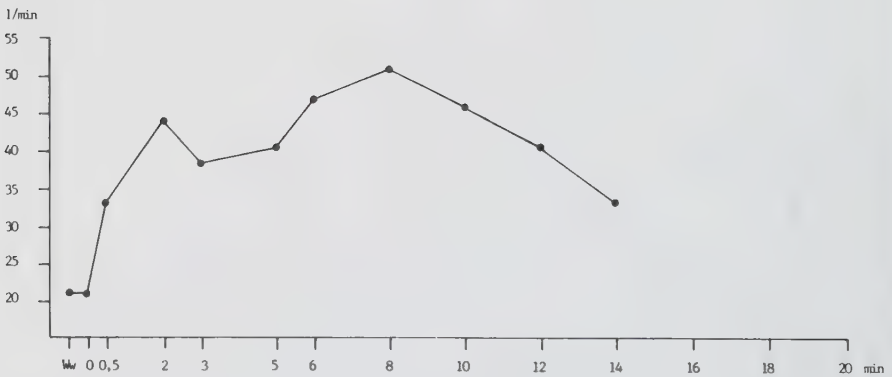
6 Narkoseversuche bei 6 Kälbern

1. Herzfrequenz



Die Herzfrequenz steigt vom Wachwert(58/min) aus nach der Injektion schnell an(73/min nach 30 Sekunden) und nähert sich bis zur 16. Minute p.i. wieder dem Wachwertniveau.

2. Atemfrequenz



Die Atemfrequenz steigt vom Wachwertniveau (21/min) bis zur 2. Minute p.i. (44/min) steil an, erreicht nach 8 Minuten die höchste Frequenz (50/min) und nähert sich bis zur 14. Minute wieder dem Wachwertniveau.

3. Zeit bis zum Verlust des Standvermögens

Von 6 Versuchskälbern verloren 6 nach durchschnittlich 13 Sekunden das Standvermögen. Das Niedergehen erfolgte abrupt, zum Teil schwankten die Tiere zuvor einige Sekunden lang.

4. Exzitationen

Bei allen Kälbern traten im Zeitraum 10 Sekunden bis 3 Minuten p.i.

Exzitationen auf. Durchschnittliche Dauer: 1,4 Minuten. Im einzelnen wurde festgestellt: Tremor, der sich bei einigen Tieren zu zuckenden Bewegungen der Extremitäten steigerte, die zum Teil an Laufbewegungen erinnerten und Schwanzschlagen.

5. Reflexe

Bei einem Tier war während 5 Minuten der Ohrreflex nicht auslösbar. Der Lidschlußreflex trat bei allen Tieren während der ersten beiden Minuten verzögert auf.

6. Analgesie

Trotz einer allgemeinen Sensibilitätsreduktion war im oben angeführten Definitionssinne bei keinem Tier eine Analgesie nachweisbar.

7. Muskelrelaxation

Negativ

8. Ablauf der Aufwachphase

Nach 3 bis 4 Minuten post injectionem traten, bei den einzelnen Tieren unterschiedlich heftig, Zittern bis Ruderbewegungen der Extremitäten, Vokalisation, gesteigerte Bronchsekretion und Epiphora sowie Kaubewegungen auf.

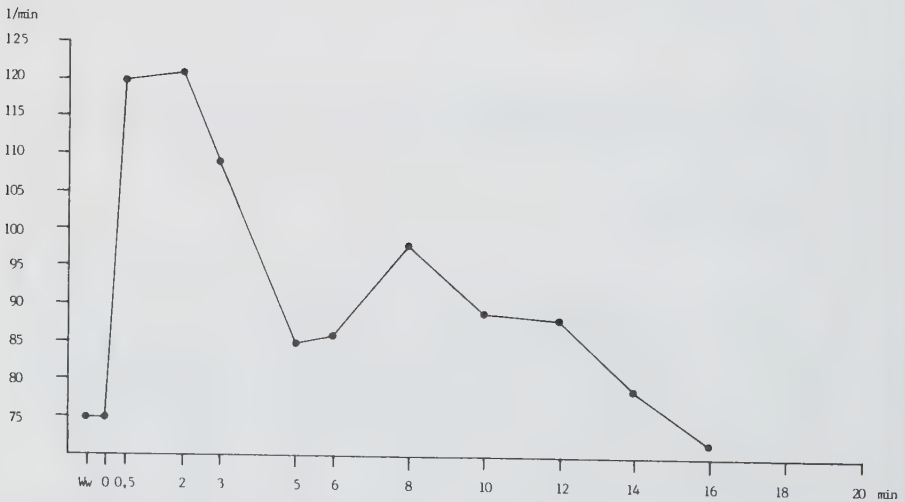
Durchschnittlich richteten sich die Tiere nach 7,9 Minuten in die Brustlage auf, versuchten nach 9,7 Minuten zum ersten Mal aufzustehen und standen nach 12,1 Minuten. (Kürzestes Liegen: 8 Minuten 10 Sekunden, längstes: 17 Minuten)

d. Dosierung IV: 0,013 mg/kgKG Alfentanil

0,97 mg/kgKG Etomidat

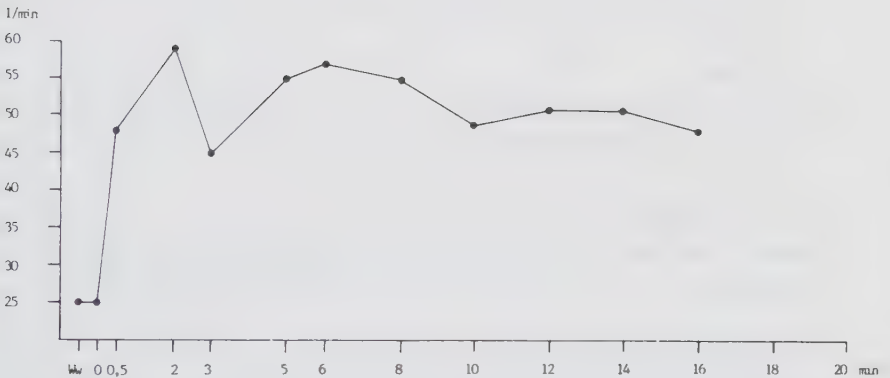
7 Narkoseversuche bei 7 Kälbern

1. Herzfrequenz



Die Herzfrequenz steigt vom Wachwertniveau(75/min) innerhalb von 30 Sekunden p.i. auf 120/min an. Ab der 2.Minute p.i. fällt die Herzfrequenz auf 85/min zur 5.Minute p.i.. Nach einem erneuten geringgradigen Anstieg wird zur 16.Minute p.i. das Ausgangsniveau unterschritten.

2. Atemfrequenz



Die Atemfrequenz steigt vom Wachwert (25/min) nach der Injektion steil an (58/min zur 2. Minute p.i.). Bis zur 16. Minute p.i. bleibt die Atemfrequenz auf erhöhtem Niveau.

3. Zeit bis zum Verlust des Standvermögens

Durchschnittlich 6,5 Sekunden nach Abschluß der Injektion gingen die Tiere abrupt nieder.

4. Exzitationen

Bei 4 Kälbern traten während der ersten 2 Minuten p.i. geringgradige Exzitationen in Form von Tremor und Zucken der Extremitäten mit einer

durchschnittlichen Dauer von 50 Sekunden auf. 3 Kälber waren in der Einschlafphase exzitationsfrei.

5. Reflexe

Ein Verlust beziehungsweise eine ausgeprägte Reduktion des Lidschlußreflexes trat bei allen Tieren auf.

Dieser Zustand dauerte durchschnittlich 1,8 Minuten lang an. Bei 2 Tieren war während der ersten beiden Minuten p.i. der Ohrreflex nicht auslösbar. Der Kornealreflex ging nicht verloren.

6. Analgesie

Analgesie mit der Wertigkeit + bis ++ trat bei allen Tieren durchschnittlich 2,4 Minuten lang auf.

7. Muskelrelaxation

Muskelrelaxation mit einer Wertigkeit von ++ und einer durchschnittlichen Dauer von 5,5 Minuten wurde bei allen Tieren beobachtet.

8. Ablauf der Aufwachphase

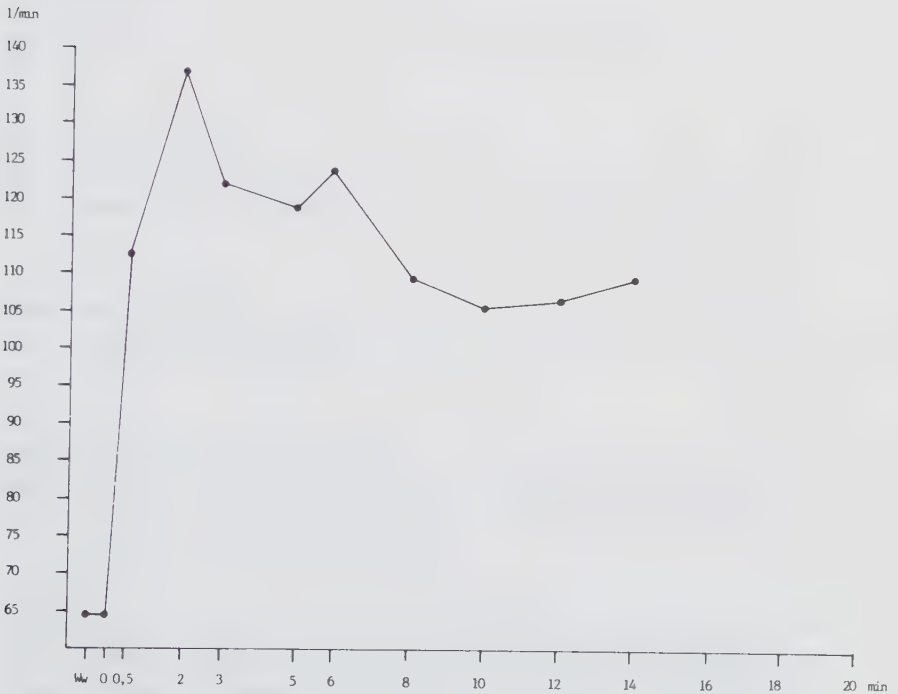
Die Tiere hoben durchschnittlich nach 7,8 Minuten zum ersten Mal den Kopf, richteten sich nach 10,5 Minuten in Brustlage auf, machten nach 12,7 Minuten den ersten Aufstehversuch und standen nach 16,3 Minuten. (Kürzestes Liegen: 8,6 Minuten, längstes: 28 Minuten)

Nach 3-4 Minuten p.i. traten, bei den einzelnen Tieren unterschiedlich heftig, Tremor bis Laufbewegungen der Vorder- und Hinterextremitäten, Vokalisation(Muhen, Blöken), stark gesteigerte Bronchosekretion mit dadurch bedingten Schnarch- und Röchelgeräuschen, Epiphora und Leerkauen auf. Diese Exzitationen waren deutlich ausgeprägter als bei der Dosierung 0,009 mg Alfentanil/0,75 mg Etomidat und zum Teil so massiv, daß in den entsprechenden Phasen keine Bestimmung der Herz- bzw. Atemfrequenz mehr möglich war.

e. Dosierung V: 0,018 mg/kgKG Alfentanil
1,5 mg/kgKG Etomidat

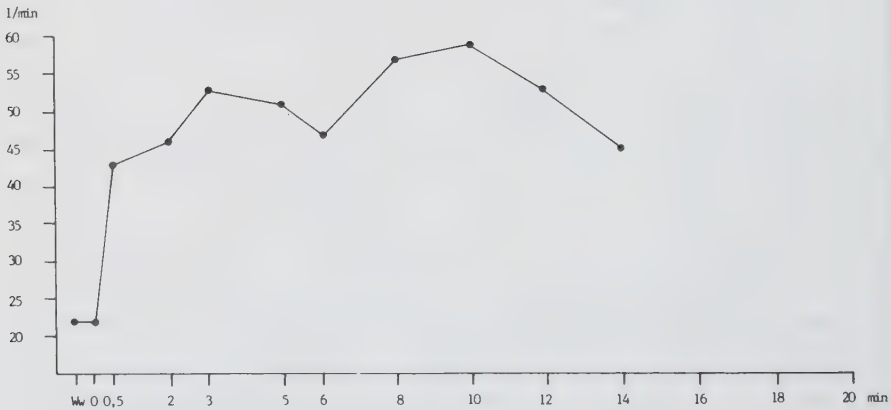
6 Narkoseversuche bei 6 Kälbern

1. Herzfrequenz



Die Herzfrequenz steigt nach der Injektion(Wachwert: 64/min) sehr steil auf 137/min zur 2. Minute p.i.. Bis zur 10. Minute p.i. fällt sie auf 106/min ab und zeigt anschließend eine geringfügig ansteigende Tendenz(14. Minute p.i.: 110/min).

2. Atemfrequenz



Die Atemfrequenz steigt von 22/min(Wachwert) auf 43/min innerhalb von 30 Sekunden nach der Injektion. Bis zur 10. Minute p.i. erfolgt ein weiterer Anstieg auf 58/min. Anschließend fällt die Frequenz auf 45/min zur 14. Minute p.i..

3. Zeit bis zum Verlust des Standvermögens

Durchschnittlich 7,1 Sekunden nach Abschluß der Injektion gingen die Tiere abrupt nieder.

4. Exzitationen

Bei 3 Tieren verlief die Narkose exzitationsfrei, bei 2 Tieren trat

Tremor während 60 Sekunden p.i., bei 1 Tier während 180 Sekunden p.i. auf.

5. Reflexe

Der Kornealreflex war bei keinem Tier erloschen. Bei allen Kälbern wurde durchschnittlich 2,6 Minuten bzw. 3,1 Minute lang der Verlust des Ohrreflexes bzw. des Lidschlußreflexes beobachtet.

6. Analgesie

Analgesie mit einer Wertigkeit von + bis ++ trat bei allen Tieren durchschnittlich 5,4 Minuten auf.

7. Muskelrelaxation

Muskelrelaxation mit einer Wertigkeit von ++ und einer durchschnittlichen Dauer von 6,7 Minuten wurde bei allen Tieren beobachtet.

8. Ablauf der Aufwachphase

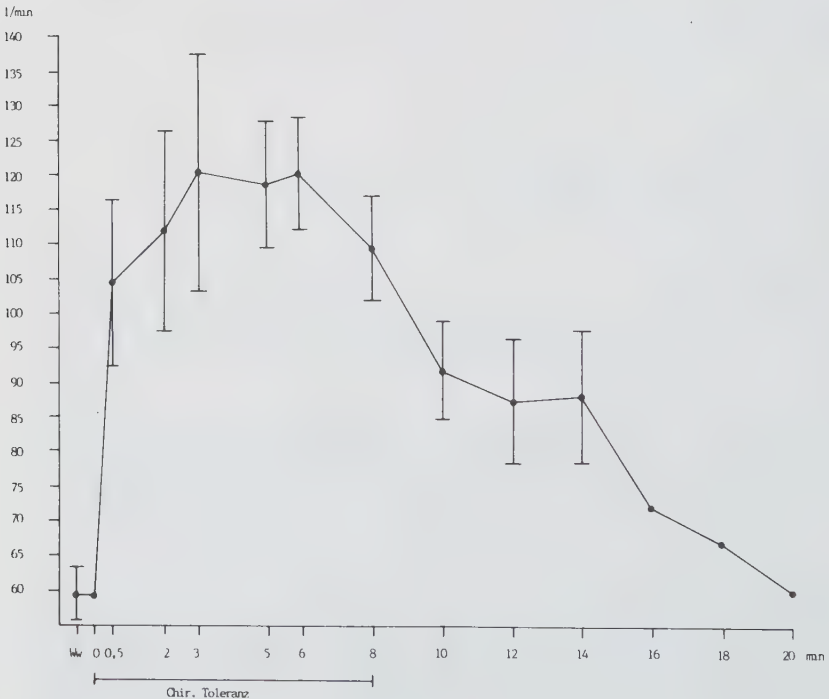
Die Tiere hoben nach durchschnittlich 10,0 Minuten den Kopf, richteten sich nach 11,9 Minuten in Brustlage auf, machten nach 12,9 Minuten den ersten Aufstehversuch und standen nach 18,6 Minuten. (Kürzestes Liegen: 11,2 Minuten, längstes: 26,2 Minuten)

Stark gesteigerte Epiphora und Bronchosekretion trat nach etwa 2,5 Minuten auf und dauerte bis zur Wiedererlangung des Bewußtseins. Mittel- bis hochgradige Exzitationen, wie beschrieben, traten nach durchschnittlich 8 Minuten auf. Die Atmung war zum Teil stark pumpend.

f. Dosierung VI: 0,02 mg/kgKG Alfentanil
1,69 mg/kgKG Etomidat

7 Narkoseversuche bei 7 Kälbern

1. Herzfrequenz



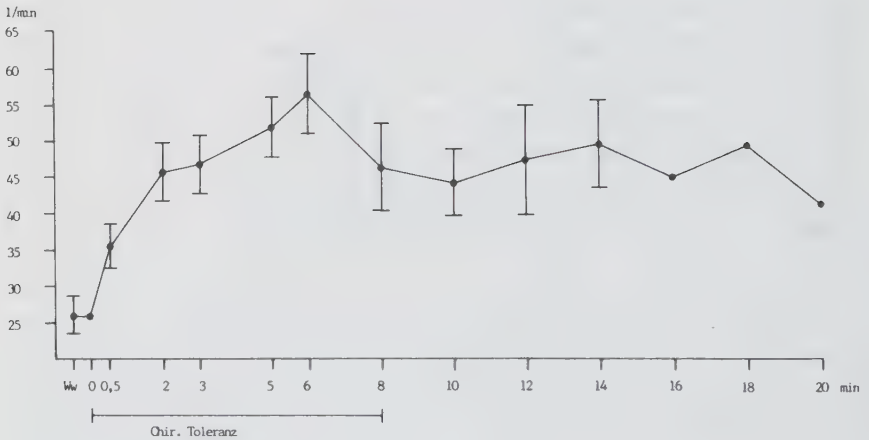
Die Herzfrequenz erfährt nach der Injektion einen raschen Anstieg von 59/min(Wachwert) auf 105/min(30 Sekunden p.i.). Bis zur 3. Minute p.i. erfolgt ein weiterer, langsamer Anstieg auf 122/min. Anschließend fällt die Frequenz kontinuierlich ab. 20 Minuten p.i. ist das Wachwert-niveau wieder erreicht. Die Herzfrequenz im Zeitraum der chirurgischen Toleranz ist gegenüber dem Wachwert signifikant erhöht.

n	=	7	7	7	7	7	7	7	6	5	7	5	3	2	CT	AP
$\bar{x}$	=	59,4	104,9	112	120,6	118,6	120	109,4	91,7	87,6	88,3	72	67	60	116	87,9
SD	=	9,1	31,5	38,5	45,6	24	21,6	20	17,4	20,1	25,2	-	-	-	25,5	20,6
SE	=	3,4	11,9	14,6	17,2	9,1	8,2	7,5	7,1	9	9,5	-	-	-	9,6	7,8
t(min)	=	Ww	0,5	2	3	5	6	8	10	12	14	16	18	20		

Einzelwerte:

V ₁	=	52	88	72	100	112	120	128	100	-	118	-	-	-
V ₂	=	72	100	132	176	140	144	92	108	-	120	-	-	-
V ₃	=	48	152	132	116	104	104	80	64	56	48	48	48	48
V ₄	=	60	146	180	188	160	152	132	-	92	88	88	80	72
V ₅	=	64	96	104	108	120	116	108	108	100	84	86	-	-
V ₆	=	68	76	80	60	90	90	100	90	82	72	68	-	-
V ₇	=	52	76	84	96	104	114	126	80	108	88	80	72	-
t(min)	=	Ww	0,5	2	3	5	6	8	10	12	14	16	18	20

2. Atemfrequenz



Von 26/min(Wachwert) bis 56/min(6 Minuten p.i.) erfolgte ein kontinuierlicher Anstieg der Atemfrequenz. Nach einem Abfall der Frequenz auf 46/min zur 8. Minute p.i. blieb die Atemfrequenz bis zur 20. Minute etwa auf diesem Niveau. Nach der Injektion trat eine kurzfristige Apnoe auf, die bei einem Tier etwa 45 Sekunden lang anhielt. Die Atemfrequenz im Zeitraum der chirurgischen Toleranz ist gegenüber dem Wachwert signifikant erhöht.

n	=	7	7	7	7	7	7	5	6	5	7	4	3	2	CT	AP
$\bar{x}$	=	25,7	35,4	45,7	46,9	52	56,6	46,4	44,3	47,2	49,4	45	49,3	41	50	48,3
SD	=	6,9	8,1	11	10,5	11,3	15	13,4	11,2	16,8	15,9	-	-	-	9,2	12,7
SE	=	2,6	3,1	4,2	4	4,3	5,7	6	4,6	7,5	6	-	-	-	3,5	4,8
t(min)	=	Ww	0,5	2	3	5	6	8	10	12	14	16	18	20		

Einzelwerte:

V ₁	=	20	40	56	48	56	64	60	50	-	56	-	-	-		
V ₂	=	32	28	44	48	52	52	52	56	-	60	-	-	-		
V ₃	=	20	32	28	32	32	32	32	28	28	28	28	28			
V ₄	=	32	24	36	40	68	80	-	-	56	68	62	62	54		
V ₅	=	28	40	56	60	56	56	56	52	40	-	-	-			
V ₆	=	32	36	44	40	56	64	32	32	32	32	32	-	-		
V ₇	=	16	48	56	60	44	48	-	40	68	62	58	58	-		
t(min)	=	Ww	0,5	2	3	5	6	8	10	12	14	16	18	20		

3. Zeit bis zum Verlust des Standvermögens

Durchschnittlich 6,8 Sekunden p.i. gingen die Tiere abrupt nieder.

4. Exzitationen

Der Narkoseverlauf war bei 5 Tieren exzitationsfrei, bei 2 Tieren war leichter Tremor im Zeitraum 0,5-2,5 Minuten bzw. 1,5-5,5 Minuten zu beobachten.

5. Reflexe

Bei allen Kälbern wurde durchschnittlich 7,7 bzw. 5,4 Minuten lang der Verlust des Lidschluß- bzw. des Ohrreflexes beobachtet. Bei 4 Tieren verschwand der Kornealreflex durchschnittlich 1,4 Minuten.

6. Analgesie

Analgesie mit einer Wertigkeit von + bis +++ trat bei allen Tieren durchschnittlich 8,5 Minuten auf.

7. Muskelrelaxation

Muskelrelaxation von einer Wertigkeit von ++ und einer durchschnittlichen Dauer von 8,4 Minuten wurde bei allen Tieren beobachtet.

8. Ablauf der Aufwachphase

Die Tiere hoben durchschnittlich nach 11,5 Minuten den Kopf, richteten sich nach 15,3 Minuten in Brustlage auf, machten nach 18,2 Minuten den ersten Aufstehversuch und standen nach 24,1 Minuten. (Kürzestes Liegen: 16 Minuten, längstes: 29,5 Minuten).

Neben erheblich verstärkter Epiphora und Bronchosekretion traten nach durchschnittlich 12 Minuten Tremor, Zucken, Ruderbewegungen, Schwanzschlagen und Leerkauen auf.

In diesem Zeitraum wurde auch, zum Teil heftiges, Husten beobachtet.

9. Temperaturänderung

Die vor der Narkose gemessene durchschnittliche Rektaltemperatur von 39°C fiel bis zum Wiedererlangen der Standfähigkeit um durchschnittlich 0,19°C ab.

g. Dosierung VII: 0,023 mg/kgKG Alfentanil
1,72 mg/kgKG Etomidat

7 Narkoseversuche bei 6 Kälbern

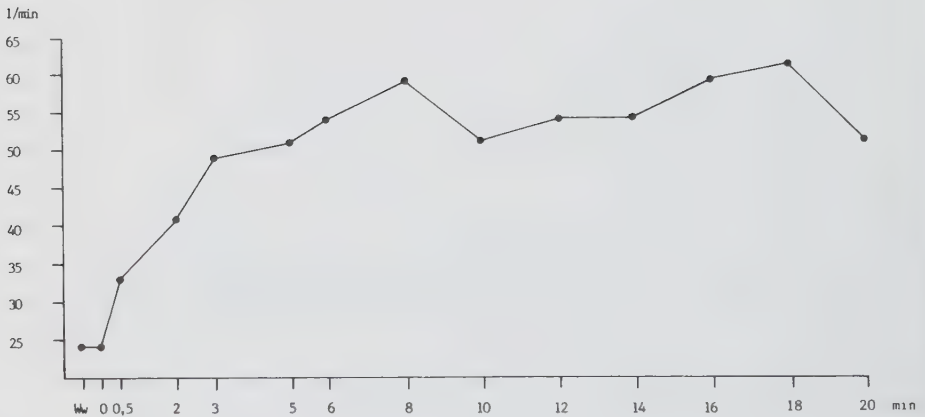
1. Herzfrequenz



Die Herzfrequenz stieg von 64/min im Wachzustand auf 127/min bis zur 2. Minute p.i. an. Dieses Niveau wurde bis zur 12. Minute p.i. beibehalten. Anschließend erfolgte bis zur 18. Minute p.i. ein Abfall auf 88/min. Bis zur 20. Minute p.i. stieg die Herzfrequenz wieder auf 104/min.

Bei 2 Kälbern traten im Zeitraum 5 bis 8 Minuten Arrhythmien auf.

2. Atemfrequenz



Innerhalb von 8 Minuten p.i. stieg die Atemfrequenz von 24/min(Wachwert) auf 59/min an. Bis zur 18. Minute p.i. wurde dieses Niveau in etwa beibehalten. Von der 18. bis zur 20. Minute fiel die Atemfrequenz von 60/min auf 50/min. Nach der Injektion trat eine kurzfristige Apnoe auf, die bei 2 Kälbern ca. 45 Sekunden lang anhielt.

3. Zeit bis zum Verlust des Standvermögens

Durchschnittlich 6,9 Sekunden p.i. gingen die Tiere abrupt nieder.

4. Exzitationen

Bei allen Tieren verlief die gesamte Narkose exzitationsfrei.

5. Reflexe

Bei allen Tieren wurde durchschnittlich 6,1 bzw. 4,8 Minuten lang ein Verlust des Lidschluß- bzw. Ohrreflexes beobachtet.

Bei 5 Tieren verschwand durchschnittlich 1,4 Minuten lang der Kornealreflex.

6. Analgesie

Analgesie mit einer Wertigkeit von + bis +++ trat bei allen Tieren durchschnittlich 7,2 Minuten lang auf.

7. Muskelrelaxation

Muskelrelaxation mit einer Wertigkeit von ++ und einer durchschnittlichen Dauer von 7,4 Minuten wurde bei allen Tieren beobachtet.

8. Ablauf der Aufwachphase

Durchschnittlich hoben die Tiere nach 13 Minuten den Kopf, richteten sich nach 15,7 Minuten in Brustlage auf, machten nach 17 Minuten den ersten Aufstehversuch und standen nach 21,4 Minuten (kürzestes Liegen: 12 Minuten, längstes: 32 Minuten). Alle Exzitationen und Neberscheinungen, die bei der nächstniedrigeren Dosis angeführt sind, traten im stärkeren Ausmaße auf.

9. Temperaturänderung

Die vor der Narkose gemessene durchschnittliche Rektaltemperatur von 38,9°C fiel bis zum Wiedererlangen der Standfähigkeit um durchschnittlich 0,23°C ab.

3.3.2.2. Überblick über die Ergebnisse von Untersuchungsreihe A

Anzahl der Versuche	7	7	6	7	6	7	7	7	7
Dosierung in mg/kgKG	0,002 A 0,19 E	0,004 A 0,37 E	0,009 A 0,75 E	0,013 A 0,97 E	0,018 A 1,5 E	0,02 A 1,69 E	0,023 A 1,72 E	7	7
HF, maximale Abweichung vom Ww in %	ca. 12% nach 3 min.	ca. 44% nach 5 min.	ca. 30% nach 5 min.	ca. 61% nach 2 min.	ca. 114% nach 2 min.	ca. 103% nach 3 min.	ca. 106% nach 6 min.	7	7
AF, maximale Abweichung vom Ww in %	ca. 40% nach 1 min.	ca. 44% nach 5 min.	ca. 140% nach 8 min.	ca. 136% nach 2 min.	ca. 164% nach 10 min.	ca. 120% nach 6 min.	ca. 146% nach 8 min.	7	7
Apnoe p.i.	—	—	—	—	—	—	— 1 min.	— 1 min.	— 1 min.
Niederlegen p.i.	—	21 sec. 6 von 7 Tieren	13 sec.	6,5 sec.	7,1 sec.	6,8 sec.	6,9 sec.	6,8 sec.	6,9 sec.
Exzitationen in der einschlafphase, Ø Dauer	—	1,2 min.	1,4 min.	50 sec.	1,7 min.	3 min	—	3 min	—
Exzitationsfreie Tiere	—	—	—	3	3	4	7	4	7
Reflexverlust, Ø Dauer	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Palpebralreflex	—	—	—	1,8 min.	3,1 min.	7,7 min.	6,1 min.	7,7 min.	6,1 min.
Ohrreflex	—	—	—	—	2,6 min.	5,4 min.	4,8 min.	5,4 min.	4,8 min.
Kornealreflex	—	—	—	—	—	1,4 min.	1,4 min.	1,4 min.	1,4 min.
	—	—	—	—	—	(4 Tiere)	(5 Tiere)	(4 Tiere)	(5 Tiere)
Analgesie	—	—	—	+ - ++ 2,4 min.	+ - ++ 5,4 min.	+ - +++ 8,5 min.	+ - +++ 7,2 min.	+ - +++ 8,5 min.	+ - +++ 7,2 min.
Muskelrelaxation Wertigkeit Dauer	—	—	—	++ 5,5 min.	++ 6,7 min.	++ 8,4 min.	++ 7,4 min.	++ 8,4 min.	++ 7,4 min.
Aufwachphase Stehen der Tiere	—	4,5 min.	12,1 min.	16,3 min.	18,6 min.	24,1 min.	21,4 min.	24,1 min.	21,4 min.

3.3.2.3. Mischungsverhältnis

Das Mischungsverhältnis Etomidat:Alfentanil bei der Narkose beim Kalb beträgt 83,3:1 und liegt somit zwischen dem der Narkose beim Meer-schweinchen(133,3:1) und dem Mischungsverhältnis bei Hund, Kaninchen, Schaf und Ziege(66,6:1)(3, 97, 120, 134).

Bei 2 Kälbern wurde das Mischungsverhältnis 66,6:1 mit der Dosierung 0,02 mg/kgKG Alfentanil

1,35 mg/kgKG Etomidat überprüft.

Bei Versuch 1 bewegte sich die Herzfrequenz, bei initialer Bradykardie und Apnoe bis zur 2. Minute, von der 2. bis zur 10. Minute zwischen 200 und 152.

Bei Versuch 2 verstarb das Kalb etwa 25 Minuten p.i. an Kreislaufver-sagen.

3.3.2.4. Alleinige Applikation von Alfentanil und Etomidat

Bei alleiniger Applikation von 0,02 mg/kgKG Alfentanil zeigte das untersuchte Tier post injectionem 30 Sekunden lang Taumeln und ca. 2 Minuten lang eine Analgesie von +. Es traten keine Exzitationen auf. Die Atemfrequenz war ca. 6 Minuten lang um 20% erniedrigt, die Herzfrequenz war 1 Minute p.i. um ca. 110%, 3 Minuten p.i. um ca. 15% erhöht.

Bei alleiniger Applikation von 1,69 mg/kgKG Etomidat ging das Tier nach 6 Sekunden abrupt nieder, richtete sich nach ca. 15 Minuten auf, unternahm den ersten Aufstehversuch nach 18 Minuten und stand nach ca. 23 Minuten. Die Reflexe verschwanden nicht, Analgesie mit einer Wertigkeit von + war nach 2 Minuten verschwunden und Muskelrelaxation trat in den ersten 2 Minuten nur andeutungsweise auf. Auffallend war eine ausgeprägte Bronchosekretion und Epiphora ab der 5. Minute. Die Herzfrequenz erfuhr eine etwa 20%ige Erhöhung, die Atemfrequenz (Wachwert: 24/min) war im Zeitraum 1 Minute bis 22 Minuten ohne aus-geprägte Extremwerte auf durchschnittlich 85/min erhöht.

3.3.2.5. Narkoseverlängerung

Die Möglichkeit einer Narkoseverlängerung wurde mit einer Ausgangsdosis von 0,02 mg/kgKG Alfentanil und 1,69 mg/kgKG Etomidat und Repetitionsdosen von 100% der Ausgangsdosis nach 5 Minuten, 75% nach 10,5 Minuten, 62,5% nach 15 Minuten, 50% nach 19 Minuten und 50% nach 23 Minuten überprüft. Die Zeitpunkte für die Applikation der Repetitionsdosen wurden durch die Wiederkehr des Lidschlußreflexes bestimmt. Ergebnis: Es konnte bis zur 27. Minute eine Analgesie von + bis +++ und eine Muskelrelaxation von ++ aufrecht erhalten werden.

Die Herzfrequenz erfuhr, gegenüber dem Wachwert, einen initialen Anstieg um ca. 100%, der langsam bis zur nächsten Injektion abfiel. Die nach den Repetitionsdosen folgenden Herzfrequenzspitzen überschritten den Wachwert um nicht mehr als 115%.

Die Atemfrequenz erfuhr eine bis zu 70%ige Erhöhung in Relation zum Wachwert, ohne daß ausgeprägte Spitzen zu beobachten waren. Nach der ersten Repetitionsdosis entstand eine 1,5minütige Apnoe. Bis zu 30 Sekunden lang anhaltende Atemstillstände wurden nach der 3., 4. und 5. Repetitionsdosis beobachtet.

Kurzzeitiges Muskelzucken trat nach 17, 19, 20 und 23 Minuten auf. Nach 45 Minuten hob das Kalb den Kopf, richtete sich nach 52 Minuten auf und stand nach 60 Minuten, wobei bis zur 67. Minute Schwanken und Muskelzittern zu beobachten war.

Exzitationen in der Aufwachphase traten ab der 27. Minute in Form von Ruderbewegungen, Tremor, Muskelzucken und Schwanzschlagen, stark ausgeprägt zwischen der 28. und 29. Minute, auf und verschwanden bis zur 48. Minute allmählich. An Nebenerscheinungen wurde gesteigerte Epiphora und Bronchosekretion ab der 7. Minute beobachtet.

3.3.2.6. Überprüfung der Ausbildung von Gewöhnungserscheinungen

Die Überprüfung einer Gewöhnungsbildung erfolgte an zwei Kälbern mittels 7 bzw. 5 Narkosen innerhalb von 10 bzw. 7 Tagen.

Dosierung: 0,02 mg/kgKG Alfentanil und 1,69 mg/kgKG Etomidat.

Als Parameter wurden die Wiederkehr des Palpebralreflexes und die Dauer der Analgesie (Wertigkeit: ++) gewählt.

Ergebnisse:

Kalb a

1.N.		R
		A
2.N.		
3.N.		
4.N.		
5.N.		
6.N.		
7.N.		

Kalb b

1.N.	
2.N.	
3.N.	
4.N.	
5.N.	

R = Zeitraum, während dem der Palpebralreflex aufgehoben war

A = Dauer der Analgesie

N = Narkose

3.4. Untersuchungsreihe B

Für die labordiagnostische Bestimmung der Atmungs- und Kreislaufparameter wurde die durch Untersuchungsreihe A ermittelte günstigste Dosierung 0,02 mg/kgKG Alfentanil
1,69 mg/kgKG Etomidat angewandt.

3.4.1. Versuchsablauf

3.4.1.1. Vorbereitung

24 Stunden vor Versuchsbeginn wurde bei den Kälbern die A.carotis communis sinistra sowie die V.jugularis externa sinistra freipräpariert(4) und jeweils mit einem mit physiologischer NaCl-Lösung gefülltem Silikonkatheter kanüliert. Kranial des Kathetersitzes wurden die beiden Gefäße ligiert, der Wundverschluß erfolgte mittels Schichtnaht mit Catgut und Synthofil. Die verschließbaren, extrakutanen Silikonkatheterenden wurden durch Einzelknopfhefte fixiert und durch einen Klebeverband geschützt. Anschließend wurden die Tiere bis zum Abschluß der Versuche heparinisiert(100 I.E. Heparin/kgKG s.c., 2 x täglich). Diese Operationen wurden unter einer Halothan - O₂ - Inhalationsnarkose, Narkoseeinleitung mit Alfentanil und Etomidat, durchgeführt.

3.4.1.2. Methodik

Am Versuchstag wurden die Tiere nüchtern gehalten. Zur Messung des Herzzeitvolumens, des Pulmonalarteriendruckes, des pulmonalkapillären Verschlußdruckes sowie zur Abnahme der venösen Blutproben wurde über den V.jugularis-Katheter unter Röntgenkontrolle ein Swan - Ganz Katheter mit Temperatur- und Druckfühler in die A.pulmonalis eingeschwemmt. Die arteriellen Blutdruckmessungen und die Entnahme der

arteriellen Blutproben erfolgte über einen P.V.C. - Katheter, der durch den A.carotis - Katheter geschoben wurde. Die Bestimmung der Wachwerte erfolgte, sobald sich die aufregungsbedingt erhöhte Herzfrequenz wieder im physiologischen Ruhewertbereich bewegte.

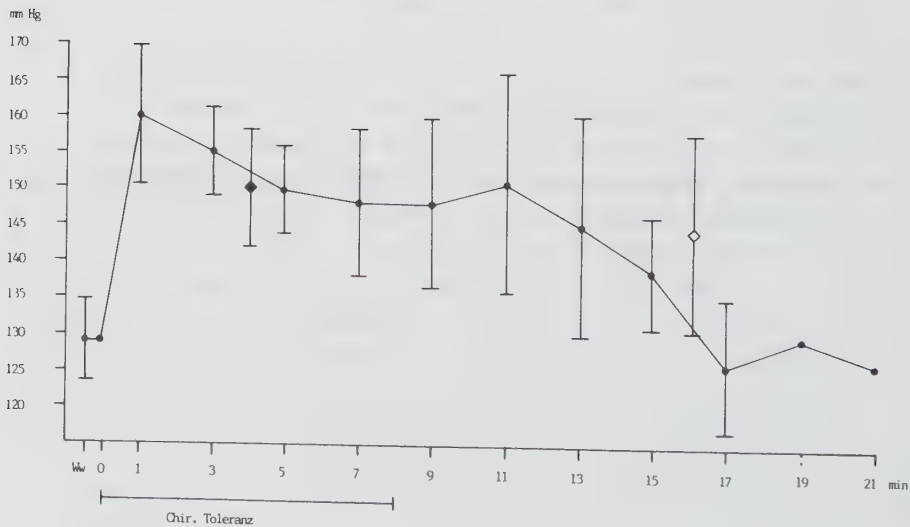
Nach Messung der Wachwerte wurde die auf das Körpergewicht berechnete Anästhetikakombinationsmenge injiziert. Die Bestimmung der unter Abschnitt 3.1. aufgeführten Parameter erfolgte nach 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 Minuten. Die Blutproben für die Messung der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes wurden 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20 Minuten p.i. entnommen.

Wegen der Abhängigkeit des O_2 - und CO_2 -Partialdruckes und des pH-Wertes von der Bluttemperatur wurden die bei 37°C gemessenen arteriellen und venösen O_2 - und CO_2 -Partialdrucke und pH-Werte nach dem Nomogramm von Severinghaus(119) auf 39°C umgerechnet. Durchschnittliche Rektaltemperatur der Kälber: 39,0°C.

3.4.2. Versuchsergebnisse

7 Narkoseversuche bei 6 Kälbern

3.4.2.1. Systolischer arterieller Blutdruck

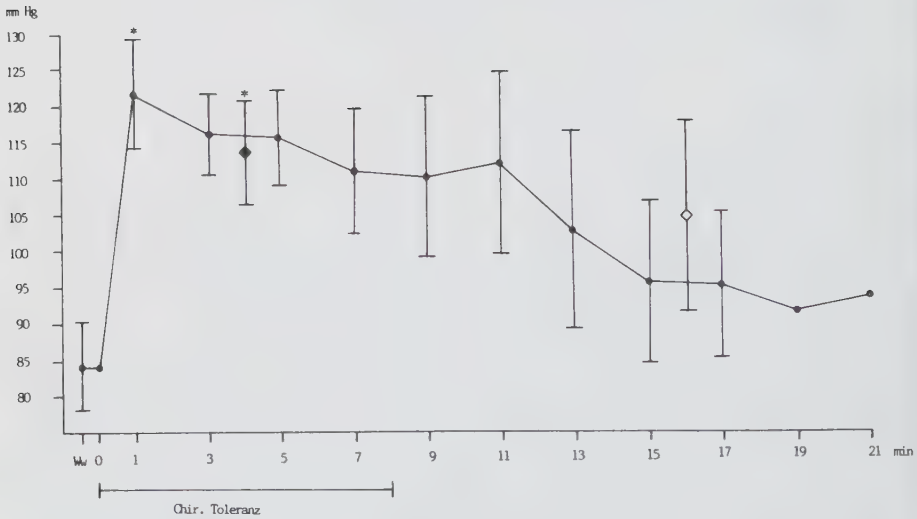


n	=	7	7	7	7	7	7	6	7	6	4	4	3	CT	AP
$\bar{x}$	=	129	160,1	154,7	150	148,3	148,4	151,5	144,7	139	126,2	130	126,7	150,4	144,3
SD	=	14,8	24,9	15,7	16,6	27,1	30,3	37,2	38,3	19	18	-	-	20,8	35,9
SE	=	5,6	9,4	5,9	6,3	10,2	11,4	15,2	14,5	7,7	9	-	-	7,9	13,6
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

Einzelwerte:

V ₁	=	120	165	135	135	130	125	120	120	115	115	125	115
V ₂	=	128	146	133	130	118	119	114	108	124	-	-	-
V ₃	=	115	160	150	150	140	130	140	130	145	-	-	-
V ₄	=	160	190	160	160	180	200	215	220	-	-	-	-
V ₅	=	130	190	170	180	190	180	170	160	160	130	130	-
V ₆	=	130	150	170	150	150	145	150	155	160	150	150	145
V ₇	=	120	120	165	145	130	140	-	120	130	110	115	120
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21

3.4.2.2. Diastolischer arterieller Blutdruck

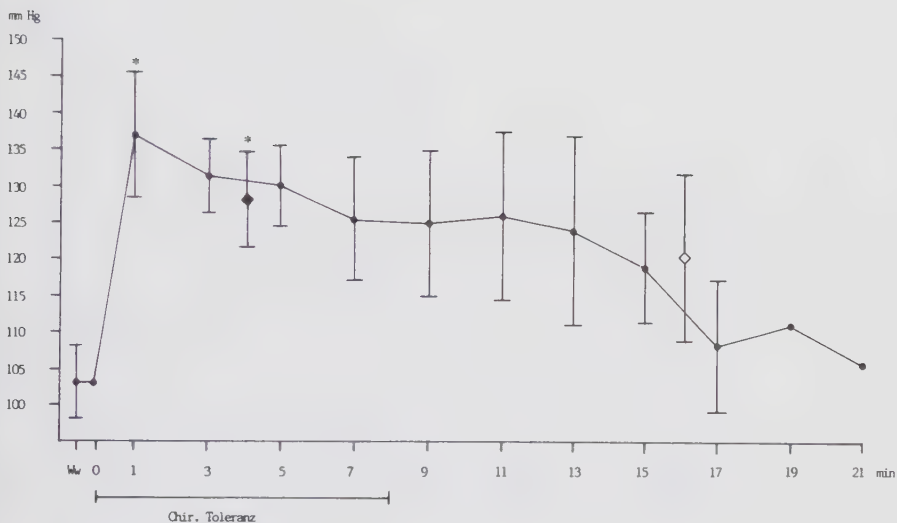


n	= 7	7	7	7	7	7	7	7	6	4	4	3	CT	AP
$\bar{x}$	= 84	121,3	116	115,4	111	110,3	111,9	102,7	95,6	95	91,3	93,3	113,3	104,6
SD	= 16,4	20,5	14,4	17,1	22,6	28,9	33	35,7	24,1	20,4	-	-	18,3	34,6
SE	= 6,2	7,7	5,5	6,5	8,6	10,9	12,5	13,5	10,8	10,2	-	-	6,9	13,1
t(min)	= Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

Einzelwerte:

V_1	=	75	90	125	125	105	100	90	85	85	80	85		
V_2	=	83	109	104	93	87	87	80	69	83	-	-	-	
V_3	=	75	130	118	110	95	90	95	80	95	-	-	-	
V_4	=	120	150	115	120	140	160	175	170	-	-	-	-	
V_5	=	75	140	115	140	140	135	130	110	110	90	90	-	
V_6	=	85	110	140	125	120	115	118	125	130	125	125	120	
V_7	=	75	120	95	95	90	80	85	75	70	80	70	75	
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	

3.4.2.3. Mittlerer arterieller Blutdruck

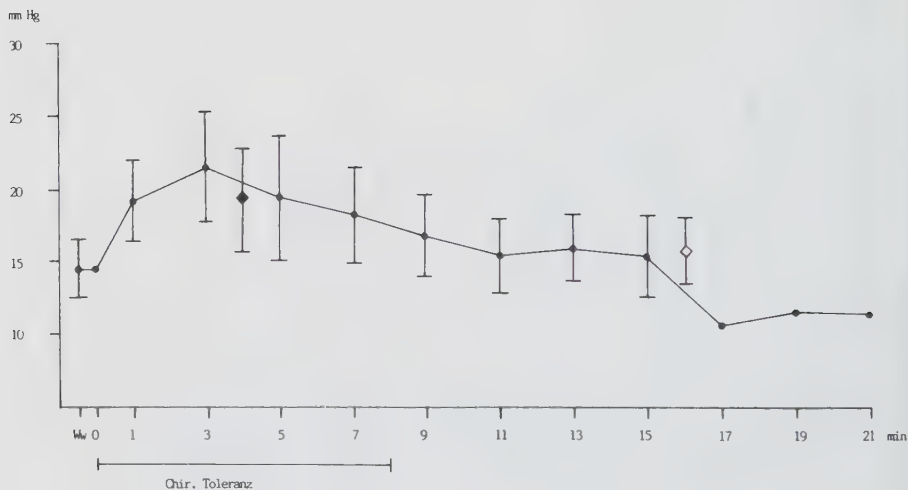


n	=	7	7	7	7	7	7	7	7	6	4	4	3	CT	AP
$\bar{x}$	=	103,1	137,3	131,6	130,4	125,8	125,4	126,3	119,4	114,3	108,3	111,3	106,7	128,3	120
SD	=	12,6	22,6	13	14,5	22,8	26,2	30,6	34	18,4	18,4	-	-	17,2	31
SE	=	4,8	8,6	5	5,5	8,6	9,9	11,6	12,9	7,5	9,2	-	-	6,5	11
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

Einzelwerte:

V ₁	=	95	140	115	115	110	105	100	95	95	90	105	90		
V ₂	=	104	120	116	108	99	100	89	86	101	-	-	-		
V ₃	=	95	145	128	130	110	105	110	100	120	-	-	-		
V ₄	=	130	168	132	135	152	170	180	185	-	-	-	-		
V ₅	=	105	160	140	150	160	150	145	130	130	110	110	-		
V ₆	=	98	123	150	135	130	128	130	135	140	133	130	125		
V ₇	=	95	105	140	140	120	120	130	105	100	100	100	105		
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

3.4.2.4. Pulmonalarteriendruck

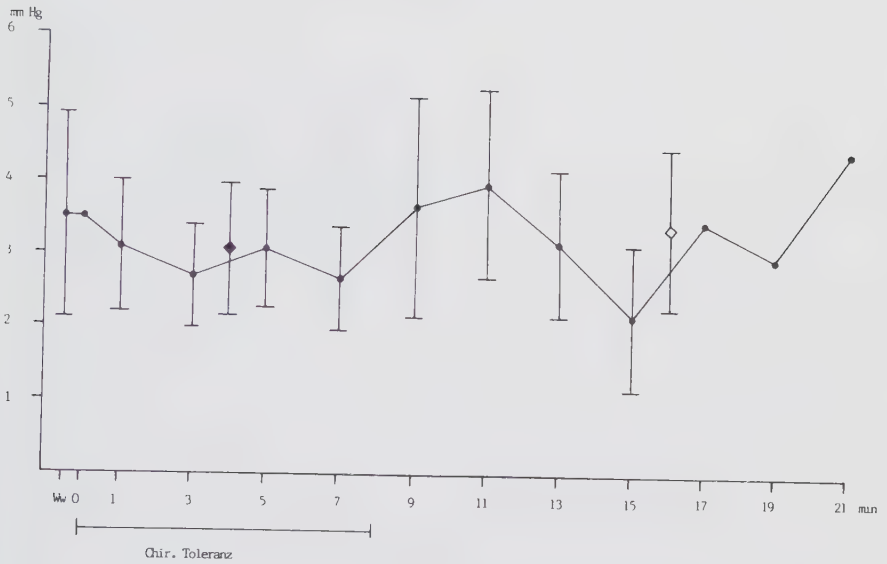


n	=	7	7	7	7	7	7	7	7	6	3	2	2	CT	AP
$\bar{x}$	=	14,6	19,1	21,6	19,6	18,3	16,8	15,4	15,9	15,3	10,7	11,5	11,3	19,2	15,7
SD	=	5	7,2	10	11,2	8,4	7,4	6,8	5,8	6,6	-	-	-	9,3	5,8
SE	=	1,9	2,7	3,8	4,2	3,2	2,8	2,6	2,2	2,7	-	-	-	3,5	2,2
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

Einzelwerte:

V ₁	=	12	16	14	8	12	11	12	13	11	10	11	11		
V ₂	=	17,5	19	42	42	35	32	28	26	19	-	-	-		
V ₃	=	23	31	26	24	23	20	20	21	27	-	-	-		
V ₄	=	15	23	21	20	18	16	17	17	-	-	-	-		
V ₅	=	16	21	20	17	16	14	12	14	14	-	-	-		
V ₆	=	11,5	16,5	14,5	14	13	11,5	10	10,5	11	12	12	11,5		
V ₇	=	7,5	7,5	14	12	11	13	9	10	10	10	-	-		
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

3.4.2.5. Pulmonalkapillärer Verschlußdruck

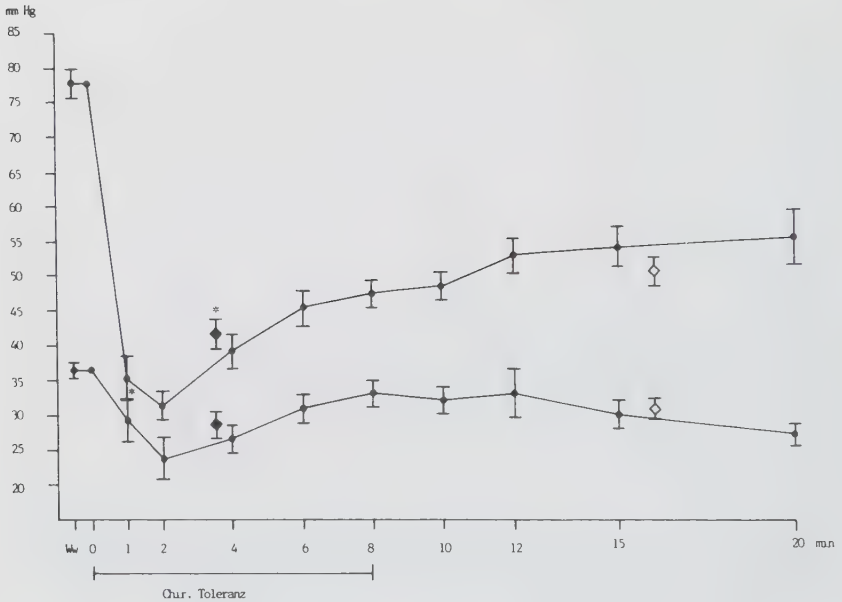


n	=	7	7	7	7	7	7	7	5	3	2	2	CT	AP	
$\bar{x}$	=	3,5	3,1	2,7	3,1	2,7	3,7	4	3,2	2,2	3,5	3	4,5	3,1	3,4
SD	=	3,8	2,4	2	2,2	1,9	4	3,5	2,5	2,2	-	-	-	2,4	2,8
SE	=	1,4	0,9	0,7	0,8	0,7	1,5	1,3	1	-	-	-	-	0,9	1,1
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

Einzelwerte:

V ₁	=	2	1,5	1	1	1	1,5	2	1	5	5	1	5		
V ₂	=	2	2	2,5	4	2,5	2	3	4	3	-	-	-		
V ₃	=	11	8	6	6	5	12	10	5	-	-	-	-		
V ₄	=	0,5	2	3	4	4	5	6,5	5	-	-	-	-		
V ₅	=	3,5	2	2,5	2	2	1,5	1	1	2	-	-	-		
V ₆	=	5,5	4,5	4	5	4,5	4	5,5	6,5	5,5	5	5	4		
V ₇	=	0	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-		
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

3.4.2.6. Arterieller und venöser O₂-Partialdruck



Obere Kurve : Arterieller O₂-Partialdruck

Untere Kurve: Venöser O₂-Partialdruck

Werte für den arteriellen O₂-Partialdruck:

n	=	7	6	7	6	7	7	7	7	7	6	CT	AP
$\bar{x}$	=	77,6	35,2*	32,9	39,3	45,3	47,7	48,4	53	54,1	55,5	41,4*	50,7
SD	=	5,2	7,9	4,9	5,4	5,7	4,9	5,5	6,2	8,1	9,7	5	5,7
SE	=	1,9	3,2	1,9	2,2	2,2	1,8	2,1	2,4	3,1	3,9	1,9	2,2
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

Einzelwerte:

V ₁	=	83	27	39	42	45	49	49	51	52	56
V ₂	=	77	28	33	39	46	48	48	49	53	55
V ₃	=	78	29	33	-	46	45	45	49	49	52
V ₄	=	69	44	36	44	50	53	56	61	57	56
V ₅	=	80	-	34	42	52	53	55	55	62	-
V ₆	=	83	42	23	29	34	39	41	45	41	42
V ₇	=	73	41	32	40	44	47	45	61	65	72
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20

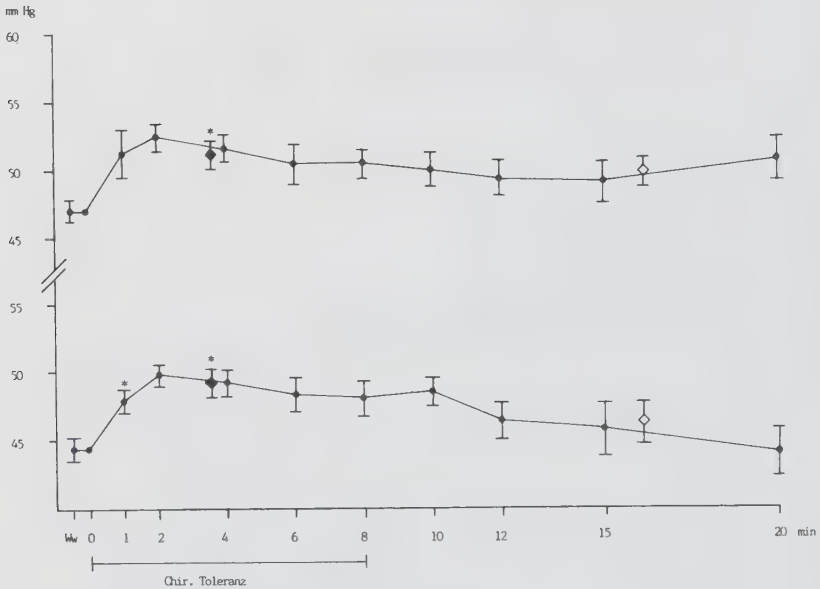
Werte für den venösen O₂-Partialdruck.

n	=	7	6	7	7	7	7	7	5	7	5	CT	AP
$\bar{x}$	=	36,6	29,3	23,6	27,6	30,9	33,1	32,3	33	30,1	27,2	28,9	30,9
SD	=	3	7,6	7,5	5	5,6	4,5	4,5	8,2	5	2,9	5,6	4
SE	=	1,1	3,1	2,8	1,9	2,1	1,7	1,7	3,6	1,9	1,3	2,1	1,5
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

Einzelwerte:

V ₁	=	40	28	26	29	30	32	31	-	29	-
V ₂	=	37	23	18	26	31	33	32	32	31	24
V ₃	=	36	40	33	34	40	41	40	42	34	31
V ₄	=	39	-	29	30	32	33	31	31	30	-
V ₅	=	38	19	17	24	27	30	33	-	29	29
V ₆	=	35	33	13	19	22	27	25	21	21	25
V ₇	=	31	33	29	31	34	36	34	39	37	27
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20

3.4.2.7. Arterieller und venöser CO₂-Partialdruck



Obere Kurve : Venöser CO₂-Partialdruck

Untere Kurve: Arterieller CO₂-Partialdruck

Werte für den arteriellen CO₂-Partialdruck:

n	=	7	6	7	6	7	7	7	7	7	6	CT	AP
$\bar{x}$	=	44,3	48*	49,9	49,2	48,2	48	48,3	46,4	45,6	44	49*	46,1
SD	=	2	2	2	2,8	3,2	3,1	2,8	3,4	5,2	4,1	2,3	3,7
SE	=	0,7	0,8	0,7	1,1	1,2	1,2	1,1	1,3	2	1,7	0,9	1,4
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

Einzelwerte:

V ₁	=	46	49	50	49	48	48	47	48	47	45
V ₂	=	48	50	53	54	54	52	52	49	50	49
V ₃	=	43	50	48	-	48	49	49	49	48	43
V ₄	=	44	47	51	49	50	49	50	48	49	48
V ₅	=	43	-	50	50	49	49	48	48	47	-
V ₆	=	43	47	50	47	44	42	43	42	43	39
V ₇	=	43	45	47	46	46	47	49	41	35	40
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20

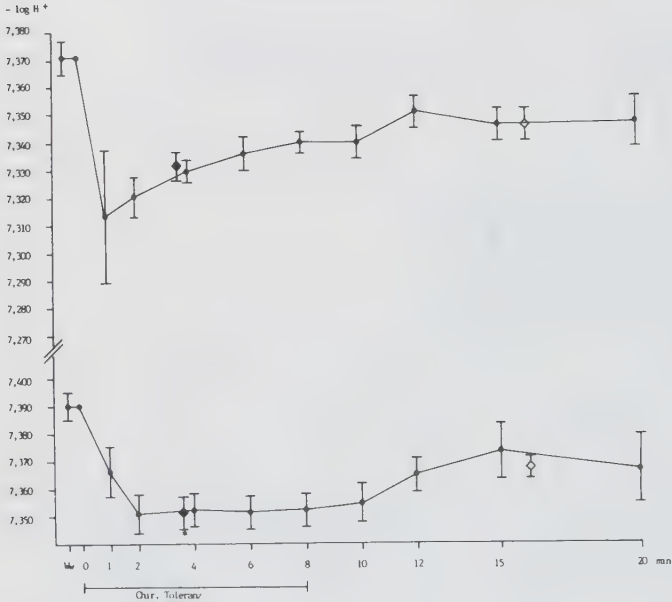
Werte für den venösen CO₂-Partialdruck:

n	=	7	6	7	7	7	7	5	7	5	CT	AP	
$\bar{x}$	=	47	51,3	52,4	51,6	50,4	50,4	50	48,4	48,7	50,6	51,4	49,4
SD	=	2,2	4,3	2,7	2,6	3,8	2,9	3,3	2,6	3,9	3,5	2,9	2,9
SE	=	0,8	1,8	1	1	1,4	1,1	1,2	1,2	1,5	1,6	1,1	1,1
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

Einzelwerte:

V ₁	=	49	51	56	56	58	55	55	-	51	-
V ₂	=	49	57	53	53	53	52	49	50	51	51
V ₃	=	48	56	52	50	50	50	51	50	52	53
V ₄	=	47	-	53	53	52	52	52	50	51	-
V ₅	=	44	49	49	49	44	46	46	-	47	45
V ₆	=	44	49	55	51	49	48	46	44	41	50
V ₇	=	48	46	49	49	49	50	51	48	48	54
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20

3.4.2.8. Arterieller und venöser pH-Wert



Obere Kurve : venöser pH-Wert

Untere Kurve: arterieller pH-Wert

Werte für den arteriellen pH-Wert:

n	=	7	6	7	6	7	7	7	7	7	6	CT	AP
$\bar{x}$	=	7,390	7,366	7,351	7,352	7,351	7,352	7,354	7,365	7,373	7,366	7,351*	7,367
SD	=	0,013	0,022	0,020	0,014	0,016	0,016	0,017	0,016	0,027	0,030	0,016	0,011
SE	=	0,005	0,009	0,007	0,006	0,006	0,006	0,007	0,006	0,010	0,012	0,006	0,004
t(min)=		Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

Einzelwerte:

V ₁	=	7,385	7,370	7,360	7,366	7,361	7,369	7,368	7,369	7,372	7,380		
V ₂	=	7,376	7,351	7,358	7,342	7,340	7,340	7,346	7,350	7,352	7,355		
V ₃	=	7,382	7,344	7,318	-	7,330	7,328	7,343	7,344	7,338	7,395		
V ₄	=	7,405	7,400	7,352	7,347	7,349	7,354	7,348	7,360	7,364	7,365		
V ₅	=	7,401	-	7,382	7,372	7,376	7,377	7,380	7,380	7,384	-		
V ₆	=	7,409	7,358	7,346	7,347	7,358	7,348	7,366	7,382	7,376	7,388		
V ₇	=	7,375	7,373	7,338	7,341	7,341	7,347	7,328	7,371	7,424	7,314		
t(min)=		Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

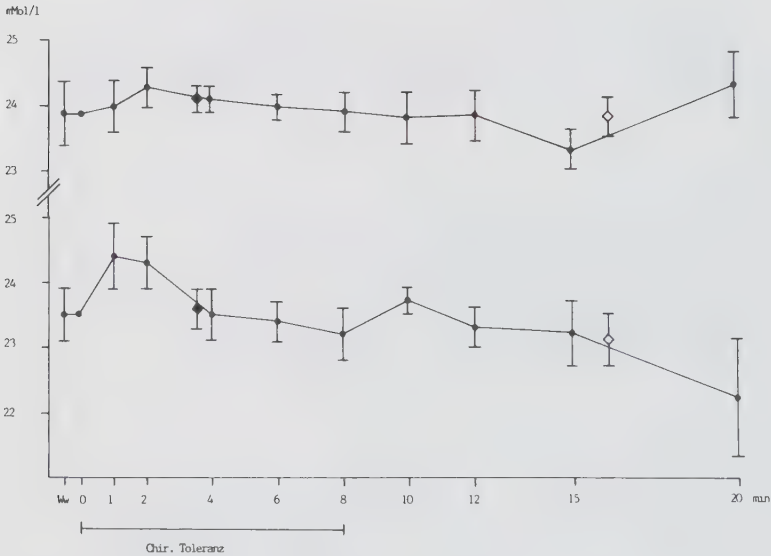
Werte für den venösen pH-Wert:

n	=	7	6	7	7	7	7	5	7	5	CT	AP
$\bar{x}$	=	7,371	7,313	7,320	7,329	7,335	7,339	7,339	7,350	7,345	7,331	7,345
SD	=	0,015	0,026	0,019	0,012	0,016	0,010	0,015	0,014	0,016	0,019	0,013
SE	=	0,006	0,024	0,007	0,004	0,006	0,004	0,006	0,006	0,006	0,009	0,005
t(min)=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

Einzelwerte:

V ₁	=	7,368	7,279	7,306	7,320	7,321	7,324	7,326	-	7,330	-
V ₂	=	7,370	7,287	7,305	7,314	7,322	7,330	7,314	7,329	7,320	7,334
V ₃	=	7,380	-	7,332	7,344	7,347	7,352	7,356	7,359	7,348	7,343
V ₄	=	7,376	-	7,348	7,342	7,344	7,343	7,348	7,360	7,353	-
V ₅	=	7,394	7,315	7,316	7,337	7,354	7,349	7,346	-	7,347	7,350
V ₆	=	7,364	7,339	7,300	7,318	7,341	7,327	7,345	7,356	7,363	7,329
V ₇	=	7,342	7,345	7,330	7,325	7,317	7,346	7,340	7,347	7,352	7,376
t(min)=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20	

3.4.2.9. Arteriell und venöses aktuelles Bikarbonat



Obere Kurve : venöses aktuelles Bikarbonat

Untere Kurve: arterielles aktuelles Bikarbonat

Werte für das arterielle aktuelle Bikarbonat:

n	=	7	6	7	6	7	7	7	7	7	6	CT	AP
$\bar{x}$	=	23,5	24,4	24,3	23,5	23,4	23,2	23,7	23,3	23,2	22,2	23,6	23,1
SD	=	1	1,1	1	0,9	0,8	1,1	0,6	0,9	1,2	2,3	0,8	1,1
SE	=	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3	0,4	0,2	0,3	0,5	0,9	0,3	0,4
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

Einzelwerte:

V_1	=	23,8	24	24,6	24,2	24,4	24,1	24,3	24	24,1	23,2
V_2	=	22,7	23	23,9	23,1	23,1	23	23,2	23	22,8	22,1
V_3	=	23,7	26,4	22,4	-	22,8	23,3	23,8	23,8	23,4	23,6
V_4	=	24,9	26,4	25,3	24,3	24,5	24,7	24,5	24,2	25,1	24,4
V_5	=	22,1	-	24,7	24,2	23,8	23,6	23,6	23,4	23	-
V_6	=	24,4	24,1	25	23,5	22,8	21,2	22,8	22,9	22,9	21,7
V_7	=	22,8	24,2	23,9	21,9	22,6	22,8	23,6	21,6	21,1	18
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20

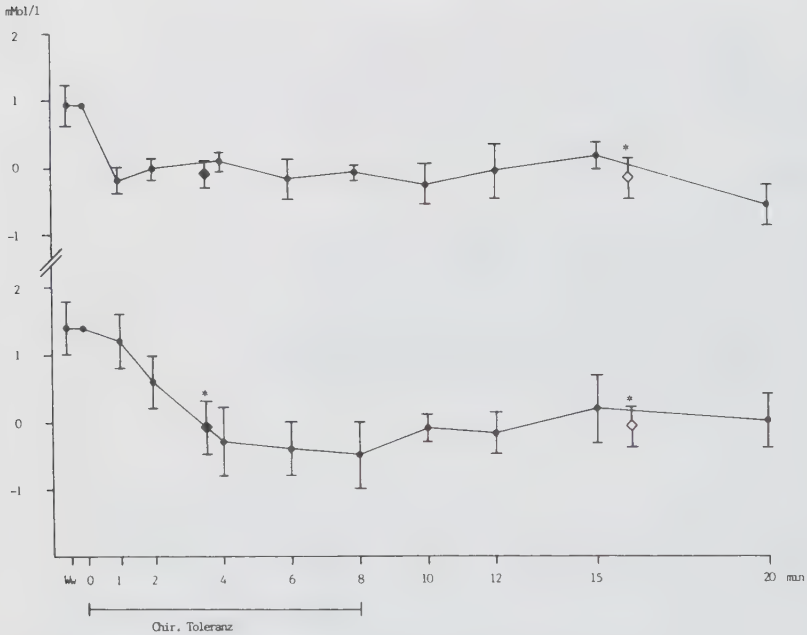
Werte für das venöse aktuelle Bikarbonat:

n	=	7	6	7	7	7	7	7	5	7	5	CT	AP
$\bar{x}$	=	23,9	24	24,3	24,1	24	23,9	23,8	23,9	23,3	24,3	24,1	23,8
SD	=	1,3	1	0,7	0,6	0,7	0,7	1	0,8	0,9	1,2	0,6	0,8
SE	=	0,5	0,4	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,4	0,3	0,5	0,2	0,3
t(min)=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20			

Einzelwerte:

V ₁	=	23	23,2	23,3	23,5	23,5	23,3	23,3	-	23,2	-
V ₂	=	25,7	24,2	23,9	24,2	24,5	24,6	22,5	23,7	23,8	24,6
V ₃	=	25,7	25,6	24,7	24,7	24,4	24,6	25,4	25,1	23,6	26
V ₄	=	23	-	25,4	25,2	24,9	24,7	24,5	24,3	23,9	-
V ₅	=	23,1	23,6	24,4	23,6	23,5	23,4	23,5	-	23,6	23,7
V ₆	=	22,8	24,4	24,6	23,9	24,1	23	23,2	22,8	21,3	24,2
V ₇	=	23,7	22,8	23,7	23,6	23,1	23,9	24,2	23,8	23,7	22,8
t(min)=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20	

3.4.2.10. Arterieller und venöser Standard Base Excess



Obere Kurve : venöser Standard Base Excess

Untere Kurve: arterieller Standard Base Excess

Werte für den arteriellen Standard Base Excess:

n	=	7	6	7	6	7	7	7	7	6	CT	AP	
$\bar{x}$	=	1,4	1,2	0,6	-0,3	-0,4	-0,5	-0,1	-0,2	0,2	0,0	*0,1	*-0,1
SD	=	1,2	1,0	1,0	1,2	1,1	1,2	0,6	0,9	1,2	1,0	0,9	0,9
SE	=	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,5	0,2	0,3	0,5	0,4	0,4	0,3
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

Einzelwerte:

V ₁	=	3,2	2,2	1,8	1,4	1,6	1,7	1,0	1,4	2,6	1,7		
V ₂	=	1,8	0,9	0,3	-0,2	-0,3	-0,1	0,4	0,2	0,3	0		
V ₃	=	1,4	0,5	-0,7	-	-1,5	-1,1	-0,4	-0,5	-0,9	0,1		
V ₄	=	1,2	2,7	0,9	0	0	0,1	0	0	0,6	0		
V ₅	=	1,9	-	-0,1	-1,3	-1,4	-1,2	-0,8	-0,7	-0,8	-		
V ₆	=	1,0	0,3	1,9	0,4	-0,1	-1,9	-0,3	0	0	-0,6		
V ₇	=	-0,7	0,8	0,2	-2,0	-1,2	-1,1	-0,7	-1,6	-0,7	-1,2		
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

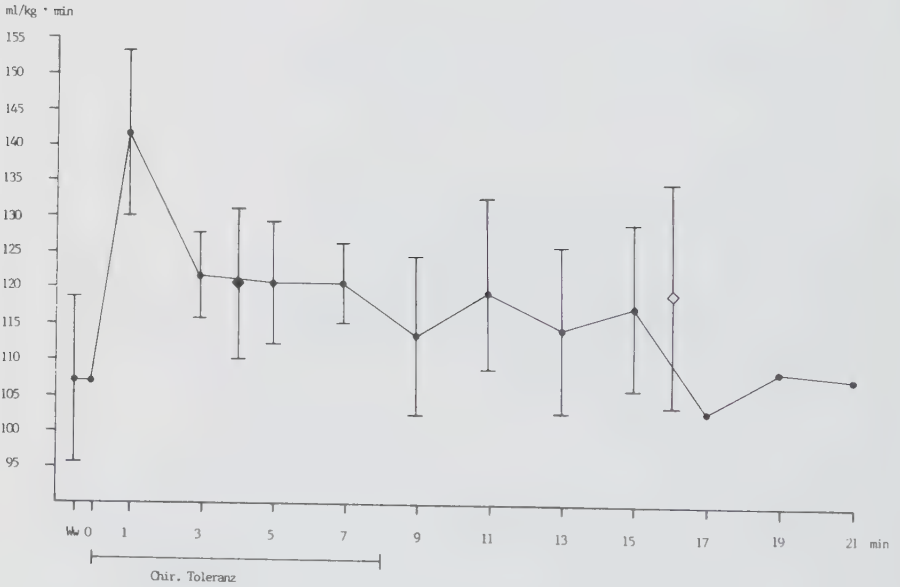
Werte für den venösen Standard Base Excess:

n	=	7	6	7	7	7	7	7	5	7	5	CT	AP
$\bar{x}$	=	0,9	-0,2	0	0,1	-0,2	-0,1	-0,3	-0,1	0,1	-0,6	-0,1	-0,2*
SD	=	0,7	0,6	0,5	0,3	0,8	0,3	0,9	1,0	0,5	1,1	0,4	0,7
SE	=	0,3	0,2	0,2	0,1	0,3	0,1	0,3	0,4	0,2	0,5	0,2	0,3
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20		

Einzelwerte:

V ₁	=	1,4	0,2	0,4	0	-0,2	-0,1	0	-	0,1	-
V ₂	=	0,4	-0,1	-0,3	-0,1	-0,1	0,1	-0,4	-1,7	-0,1	-1,1
V ₃	=	1,6	-0,4	-0,2	-0,1	0	0	-1,7	-0,4	-0,4	0,3
V ₄	=	1,8	-	0,1	0,3	0	0,4	0,9	0,7	1,1	-
V ₅	=	0,7	-1,2	-0,9	0	-1,2	-0,6	-1,0	-	-0,5	-1,1
V ₆	=	0	0,6	0,7	0,6	1,2	-0,2	0,4	0,7	-0,1	0,8
V ₇	=	0,2	-0,3	0,1	-0,1	-0,9	-0,1	0	0	0	-1,7
t(min)	=	Ww	1	2	4	6	8	10	12	15	20

3.4.2.11. Herzzeitvolumen, normiert

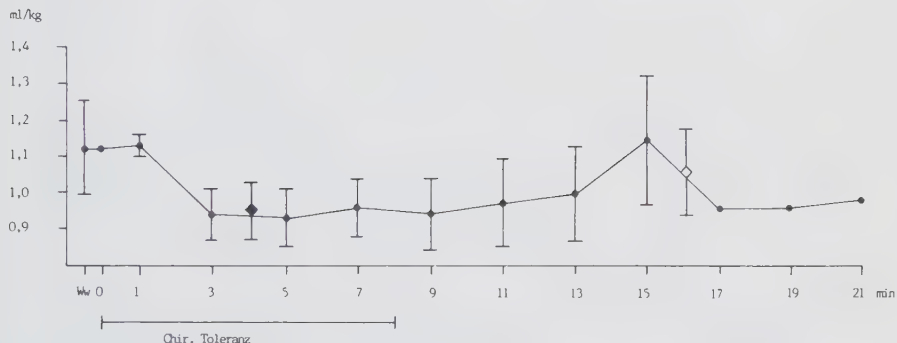


n	=	7	6	6	7	7	7	7	7	5	3	3	3	CT	AP
$\bar{x}$	=	107	141,7	121,5	120,7	120,6	113,6	119,6	114,4	117,6	103	108,7	107,3	120,6	119,3
SD	=	30,8	28	15,4	23,4	28,1	29,6	35,4	30,9	25,8	-	-	-	27,8	41,5
SE	=	11,6	11,4	6,3	8,8	10,6	11,2	13,4	11,7	11,5	-	-	-	10,5	15,7
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

Einzelwerte:

V_1	=	134	192	135	127	120	114	113	113	119	128	126	128		
V_2	=	105	-	131	112	127	128	163	144	136	-	-	-		
V_3	=	78	138	133	123	131	133	137	143	-	-	-	-		
V_4	=	85	125	118	120	117	112	107	87	-	-	-	-		
V_5	=	140	140	-	163	165	149	151	145	143	-	-	-		
V_6	=	68	109	94	84	70	56	56	68	77	83	88	81		
V_7	=	139	146	118	116	114	103	110	101	113	98	112	113		
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

3.4.2.12. Schlagvolumen, normiert



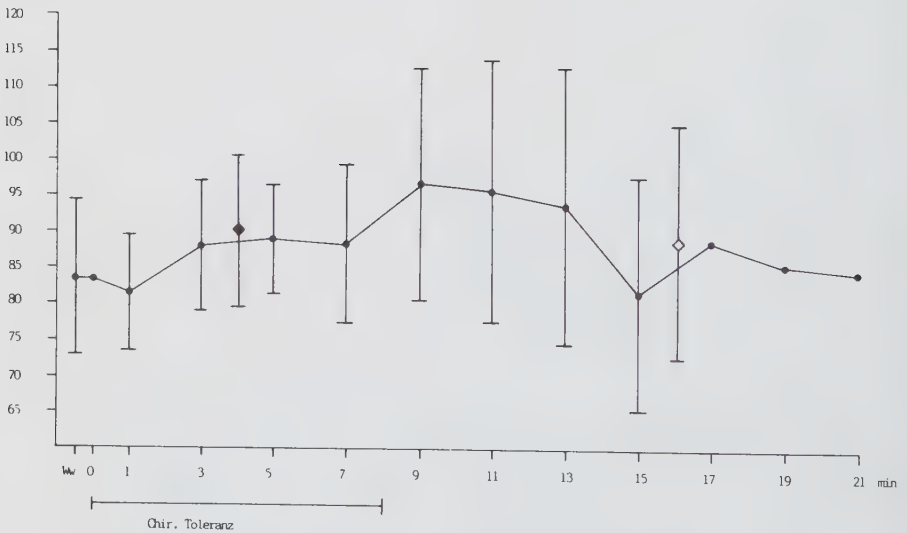
n	=	7	6	6	7	7	7	7	5	3	3	3	CT	AP	
$\bar{x}$	=	1,12	1,13	0,94	0,93	0,96	0,94	0,97	1,00	1,15	0,96	0,96	0,98	0,95	1,06
SD	=	0,34	0,07	0,18	0,21	0,22	0,27	0,31	0,35	0,41	-	-	-	0,21	0,31
SE	=	0,13	0,03	0,07	0,08	0,08	0,10	0,12	0,13	0,18	-	-	-	0,08	0,12
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

Einzelwerte:

V_1	=	1,29	1,17	1,02	1,02	1,00	1,02	0,97	1,01	1,14	1,28	1,21	1,10		
V_2	=	1,07	-	1,17	0,83	1,00	1,04	1,27	1,16	1,56	-	-	-		
V_3	=	0,86	1,06	0,92	0,85	1,05	1,06	1,19	1,30	-	-	-	-		
V_4	=	0,79	1,16	1,07	1,11	1,06	1,00	0,89	0,67	-	-	-	-		
V_5	=	1,55	1,22	-	1,25	1,18	1,19	1,26	1,45	1,43	-	-	-		
V_6	=	0,75	1,04	0,72	0,62	0,48	0,35	0,37	0,45	0,51	0,59	0,68	0,67		
V_7	=	1,51	1,11	0,76	0,80	0,92	0,89	0,87	0,93	1,13	1,02	0,98	1,18		
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

3.4.2.13. Peripherer Gefäßwiderstand

$\frac{\text{dyn} \cdot \text{sec}}{\text{cm}^5} \cdot \text{kg} \cdot 10^3$

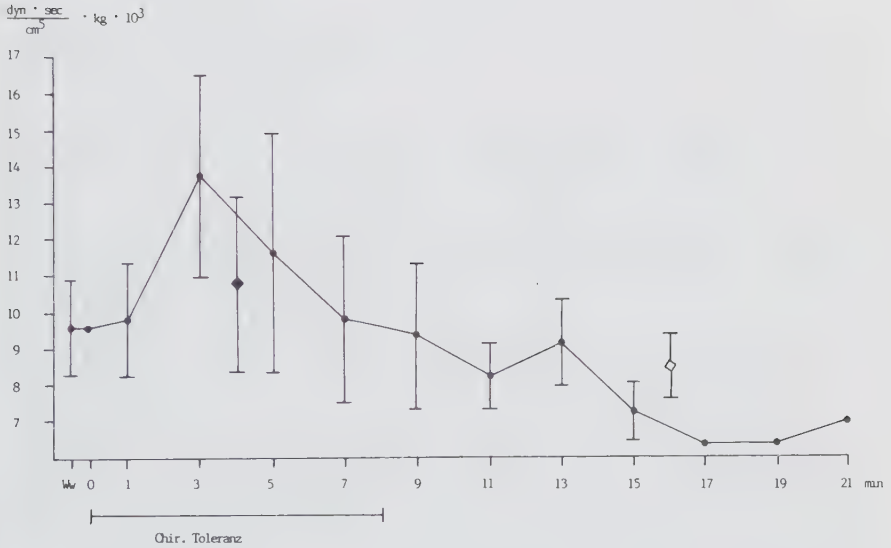


n	=	7	6	6	7	7	7	7	7	5	3	3	3	CT	AP
$\bar{x}$	=	83,7	81,5	88	89	88,2	96,7	95,8	93,6	81,8	88,7	85,4	84,6	90	88,8
SD	=	28,4	19,9	22	19,6	29,9	43,1	48,8	49,8	36,2	-	-	-	27,8	41,5
SE	=	10,7	8,1	9	7,4	11,3	16,3	18,4	18,8	16,2	-	-	-	10,5	15,7
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

Einzelwerte:

V ₁	=	56,7	58,3	68,1	72,4	73,3	73,7	70,8	67,2	63,9	56,2	66,6	56,2		
V ₂	=	79,2	-	70,8	77,1	62,4	61,9	43,7	47,8	56,1	-	-	-		
V ₃	=	97,4	84	77	84,5	67,2	63,1	64,2	56	-	-	-	-		
V ₄	=	122,3	107,5	89,5	90	103,9	121,4	134,6	170,1	-	-	-	-		
V ₅	=	60	91,4	-	73,6	77,6	80,5	76,8	71,7	72,7	-	-	-		
V ₆	=	115,3	90,3	127,6	128,6	148,6	182,8	185,7	158,8	145,4	128,2	118,2	123,4		
V ₇	=	54,7	57,5	94,9	96,5	84,2	93,2	94,5	83,5	70,8	81,6	71,4	74,3		
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

3.4.2.14. Pulmonaler Gefäßwiderstand



n	=	6	4	5	6	6	6	6	6	4	2	2	2	CT	AP
$\bar{x}$	=	9,57	9,73	13,08	11,65	9,82	9,42	8,23	9,13	7,21	6,32	6,38	6,98	10,72	8,44
SD	=	3,25	3,08	6,37	8,00	5,53	4,85	2,34	2,86	1,57	-	-	-	5,94	2,16
SE	=	1,33	1,54	2,85	3,26	2,26	1,98	0,95	1,17	0,78	-	-	-	2,42	0,88
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21		

Einzelwerte:

V ₁	=	5,97	6,04	7,7	4,41	7,33	6,6	7,79	8,49	7,06	5,94	6,35	6,56
V ₂	=	11,43	-	23,8	27,1	20,5	18,7	12,3	12,2	9,4	-	-	-
V ₃	=	12,3	13,3	12,0	11,7	4,9	6,0	9,3	11,2	-	-	-	-
V ₄	=	13,6	-	12,8	10,7	9,6	7,8	7,8	11,0	-	-	-	-
V ₅	=	7,1	10,8	-	7,4	6,9	6,7	5,8	7,2	6,7	-	-	-
V ₆	=	7,0	8,8	8,9	8,6	9,7	10,7	6,4	4,7	5,7	6,7	6,4	7,4
t(min)	=	Ww	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21

4. Diskussion

Kritische Betrachtung der Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die ausgeprägte Anfälligkeit des Kalbes für (multifaktorielle) Infektionskrankheiten(81) war bei der Durchführung dieser Arbeit ein Problem.

Wegen den täglichen Neuzugängen in einer Tierklinik herrschte für die Versuchskälber ein entsprechend hoher Infektionsdruck, zu dem versuchsbedingte Streßsituationen hinzukamen. So konnte nicht verhindert werden, daß im Zeitraum der Versuche wiederholt Bronchopneumonien und Enteritiden auftraten. Folgeschäden dieser Erkrankungen können die zum Teil von den in der Literatur angegebenen Ruhewerten abweichenden Wachwerte erklären. Aus diesem Grund sollten, für Arbeiten ähnlichen Charakters, Versuchsbedingungen wie sie von Rings und Muir(102) beschrieben werden, gewählt werden.

Um die Optimaldosis zu ermitteln, wurde Alfentanil + Etomidat in 7 steigenden Dosierungen verabreicht. Dabei wurden überprüft: Exzitationen, Reflexverlust, Analgesie, Muskelrelaxation, Standvermögen, Rektaltemperatur, Herzfrequenz und Atemfrequenz.

Hierbei wurden folgende Dosierungen benutzt:

Dosierung I	:	0,002 mg/kgKG Alfentanil + 0,19 mg/kgKG Etomidat i.v.
Dosierung II	:	0,004 mg/kgKG Alfentanil + 0,37 mg/kgKG Etomidat i.v.
Dosierung III	:	0,009 mg/kgKG Alfentanil + 0,75 mg/kgKG Etomidat i.v.
Dosierung IV	:	0,013 mg/kgKG Alfentanil + 0,97 mg/kgKG Etomidat i.v.
Dosierung V	:	0,018 mg/kgKG Alfentanil + 1,5 mg/kgKG Etomidat i.v.
Dosierung VI	:	0,02 mg/kgKG Alfentanil + 1,69 mg/kgKG Etomidat i.v.
Dosierung VII	:	0,023 mg/kgKG Alfentanil + 1,72 mg/kgKG Etomidat i.v.

Die in der Literatur dargestellte Morphinunverträglichkeit(hohe Exzitationsbereitschaft) beim Rind(147, 151) kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Bei der Dosierung I konnten keine Exzitationen festgestellt werden. Bei den Dosierungen II und III wurden Exzitationserscheinungen in der Einschlaf- und in der Aufwachphase beobachtet. Die Erregungserscheinungen traten bei allen Tieren auf und sie wurden bei der Dosierung III bezüglich Ausmaß und Dauer deutlich heftiger als bei der Dosierung II. Bei diesen beiden letztgenannten Dosierungen trat kein Reflexverlust auf, so daß hier auch nicht von einer Narkose im definierten Sinne(147) gesprochen werden kann.

Bei den Dosierungen IV, V, VI und VII, die eine chirurgische Toleranz erzeugten, war das Exzitationsausmaß, besonders in der Einschlafphase deutlich geringer.

Die Anzahl der exzitationsfreien Tiere stieg bei steigender Dosierung so an, daß bei der höchsten untersuchten Dosis kein Tier Erregungserscheinungen in der Einschlafphase zeigte.

Es scheint also so zu sein, daß das Auftreten von Exzitationen von der Dosierung abhängig ist. Die in der Literatur(147,151) beschriebenen Exzitationen sind möglicherweise auf eine Unterdosierung zurückzuführen.

Bei ansteigender Dosierung wurden der Lidschluß-, der Ohr- und der Kornealreflex ausgeschaltet. Dies entspricht der Reihenfolge der normalen Reflexausschaltung im Stadium 3 der Narkose(Schema der Narkosestadien, 147).

Als erster verschwand bei der Dosierung IV der Lidschlußreflex.

Bei der Dosierung V verschwanden Lidschluß- und Ohrreflex, wobei die Dauer des Lidschlußreflexverlustes von 1,8 auf 3,1 Minuten stieg.

Bei der als optimal gefundenen Dosis VI(0,02 + 1,69 mg/kgKG Alfentanil bzw. Etomidat) stieg die Dauer des Verlustes von Lidschlußreflex auf 7,7 Minuten an und der Ohrreflex fiel 5,4 Minuten aus. Hier trat auch, bei 4 von 7 untersuchten Tieren, ein Verlust des Kornealreflexes auf (durchschnittliche Dauer: 1,4 Minuten). Auffällig war, daß bei der höchsten untersuchten Dosis die Dauer der reflexlosen Zeit geringfügig kürzer war.

Analgesie tritt bis einschließlich der Dosierung III nicht auf.

Bei der nächsthöheren Dosierung(IV) tritt eine Analgesiedauer von

2,4 Minuten ein, die bis zur Dosierung VI auf 8,5 Minuten steigt. Ab der letztgenannten Dosis wird auch das Analgesiestadium +++ erreicht. Ebenso wie bei der Reflexausschaltung ist auch hier auffällig, daß bei der höchsten untersuchten Dosis VII (0,023 + 1,72 mg/kgKG Alfentanil bzw. Etomidat) die Zeit der Analgesie wieder leicht abfällt (7,2 Minuten).

Die Muskelrelaxation verhält sich analog der Analgesie und der Reflexverluste.

Sie tritt erst bei der Dosierung IV auf und hält 5,5 Minuten an.

Die längste Dauer (8,4 Minuten) wurde bei der Dosierung VI festgestellt. Auch hier war wiederum bei der höchsten Dosierung(VII) keine weitere Verlängerung des Zeitraums der Muskelrelaxation zu beobachten.

Während bei Dosierung I kein Tier das Standvermögen verlor, legten sich bei der nächsthöheren Dosis(II) 6 von 7 Tieren nach längerem Taumeln (21 Sekunden nach Abschluß der Injektion) hin. Bei der Dosierung III verloren die Tiere nach durchschnittlich 13 Sekunden das Standvermögen. Ab der niedrigsten Dosierung(IV), die die chirurgische Toleranz erzeugt, fallen die Tiere ca. 7 Sekunden nach Abschluß der intravenösen Narkosemittelinjektion abrupt zu Boden. Dieser Zeitraum scheint der Anflutungszeit von Alfentanil und Etomidat im ZNS zu entsprechen.

Der Zeitraum, nach dem die Tiere das Standvermögen wieder erlangten, verlängerte sich kontinuierlich, bei steigender Dosierung, von 4,5 Minuten(Dosierung II) auf 24,1 Minuten(VI). Auch hier wurde es durch eine weitere Dosiserhöhung nicht erreicht, daß die Versuchskälber später aufstanden.

Die Exzitationen in der Aufwachphase sowie Nebenerscheinungen wie verstärkte Salivation und Epiphora traten, bei steigender Dosierung, in verstärktem Ausmaß auf. Die überschießende Produktion von Bronchialsekret nahm zum Teil einen solchen Umfang an, daß, vom Ausmaß der feuchten Rasselgeräusche ausgehend, auf eine nicht unbedeutende Behinderung der Atmung geschlossen werden kann.

Die Rektaltemperatur, die vor der Injektion und nach dem Wiederaufstehen gemessen wurde, fiel in diesem Zeitraum um durchschnittlich 0,19°C(Dosierung VI) bzw. 0,23°C(Dosierung VII) ab.

Aufgrund dieses geringfügigen Abfalls kann geschlossen werden, daß sich die Alfentanil-Etomidat-Narkose beim Kalb relativ neutral gegenüber den Thermoregulationszentren verhält.

Die Herzfrequenz erhöht sich bei der Alfentanil-Etomidat-Narkose beim Kalb. Nach Verabreichung der verschiedenen Dosierungen wurde jeweils ein steiler Anstieg der Herzfrequenz festgestellt, die im Laufe der Aufwachphase wieder abfiel. Die Herzfrequenz stieg bei zunehmender Dosierung und nahm zum Teil bedenkliche Ausmaße an (siehe 3.3.2.1. und 3.3.2.2.).

Bei der höchsten untersuchten Dosis (Dosierung VII) traten bei 2 von 7 untersuchten Kälbern zusätzlich noch Herzarrhythmien auf. Die Atemfrequenz zeigte ein ähnliches Verhalten wie die Herzfrequenz. Auch hier scheint die Frequenzsteigerung von der Höhe der Dosis abhängig zu sein (siehe 3.3.2.2.).

Zu erwähnen ist noch, daß bei Dosis VI und VII nach der Injektion ein Atemstillstand auftrat, der bis 45 Sekunden lang andauerte.

Die Vermutung, daß die verkürzte Schlafdauer und Analgesie bei der Dosierung VII das Resultat von Gewöhnungserscheinungen sei, bestätigte sich nicht. Gewöhnungserscheinungen konnten nach 5 bzw. 7 Narkosen (0,02 mg/kgKG Alfentanil + 1,69 mg/kgKG Etomidat) am gleichen Tier innerhalb von 7 bzw. 10 Tagen nicht nachgewiesen werden.

Auf Versuche mit weiterer Dosiserhöhung wurde wegen der bedenklichen Atmungs- und Kreislaufreaktionen verzichtet.

Beim Versuch, das bei Hund, Kaninchen, Schaf und Ziege gebräuchliche Mischungsverhältnis von Etomidat : Alfentanil (66,6:1) (3, 97, 120, 134) auch beim Kalb zu verwenden, zeigten sich bei der Dosierung 0,02 mg/kgKG Alfentanil + 1,35 mg/kgKG Etomidat i.v. solch dramatische Herzfrequenzbeschleunigungen, daß, zumal eines der beiden untersuchten Tiere an Kreislaufversagen starb, auf weitere Untersuchungen verzichtet wurde. Bei der Untersuchung von Alfentanil und Etomidat als Alleinsubstanz in der Dosierung von 0,02 bzw. 1,69 mg/kgKG wurde in keinem Fall eine Narkose erzielt. Es zeigte sich hier, daß die Erhöhung der Herzfrequenz auf die Wirkung von Alfentanil, die gesteigerte Bronchosekretion, Epiphora sowie Atemfrequenzbeschleunigung auf die Etomidatwirkung

zurückzuführen ist.

Auffällig bei der alleinigen Anwendung von Alfentanil ist das vollständige Fehlen von Exzitationen, ein Ergebnis, das von den Literaturangaben über die Morphinwirkung beim Rind abweicht(147,151).

Die festgestellte Tachykardie läßt sich sowohl mit der bei hohen Morphin(-derivat)-Dosierungen auftretenden Sympathikusdominanz(17), als auch mit einer möglichen Katecholaminausschüttung erklären.

Bonath(7) wies nach, daß sich bei einer Alfentanil-Etomidat-Narkose in üblicher Dosierung beim Hund der Adrenalin Spiegel von 187 auf 548 pg/ml, der Noradrenalin Spiegel von 197 auf 315 pg/ml erhöht.

Auffällig ist hierbei, daß sich diese Katecholaminausschüttung nicht, wie zu erwarten, im Kreislaufverhalten des Hundes ausdrückt(118).

Diese Phänomene spiegeln sich auch in dem weiter unten besprochenen Verhalten der übrigen Kreislaufparameter in der Alfentanil-Etomidat-Narkose. Die Reduktion der Atemfrequenz muß wohl der dämpfenden Morphinwirkung auf die vegetativen Zentren der Medulla oblongata zugeschrieben werden.

Bei der Applikation von Etomidat als Alleinsubstanz stieg die Atemfrequenz fast auf das 4-fache des Ruhewertes. Nach Nagel et al.(87) stellt dies einen Kompensationsversuch der verminderten Atmungstiefe dar.

Die ausgeprägte Bronchosekretion, Salivation und Epiphora unter Etomidat-einfluß müssen wohl durch dosisabhängige Imbalancen im Vegetativum erklärt werden(96, 123).

Die Möglichkeit einer Narkoseverlängerung mit Alfentanil und Etomidat besteht, ist in ihrem Wert aber durch langdauernde Exzitationen in der Aufwachphase eingeschränkt.

Kritische Betrachtung der Ergebnisse der labordiagnostischen Untersuchungsreihe

Die Narkose mit Alfentanil und Etomidat schafft beim Kalb im Kreislauf- und Atmungsverhalten tendenziell andere Ergebnisse als bei den anderen untersuchten Tierarten(Kaninchen(3), Hund(118), Schaf und

Ziege(134), Dromedar(Erhardt,W.;pers. Mitteilung)). Ob die Gründe dafür im Alter der Tiere, in der Tierart selbst oder in beidem zu suchen sind, muß weiteren Untersuchungen überlassen werden. Zusammen mit der Herzfrequenz steigen der systemische und pulmonale Blutdruck sofort nach Injektion von Alfentanil-Etomidat an und nähern sich zum Ende der Aufwachphase wieder dem Wachwert. Während das Herzzeitvolumen im gesamten Verlauf der Narkose erhöht ist, fällt das normierte Schlagvolumen im selben Zeitraum bis um ca.20% ab. Das gesteigerte Herzzeitvolumen ist also nur die Folge der stark erhöhten Herzfrequenz und kann deshalb nicht als positiver Aspekt der Narkose betrachtet werden. Der diastolische und der mittlere arterielle Blutdruck erfahren während der chirurgischen Toleranzphase einen signifikanten Anstieg. Peripherer und pulmonaler Gefäßwiderstand steigen während des gesamten Narkoseverlaufs an ohne aber signifikante Werte zu erreichen. Der pulmonalkapilläre Verschußdruck bewegt sich eher auf einem tieferen Niveau.

Bei der Bestimmung der Blutgaswerte zeigte sich, daß die arteriellen O_2 - und CO_2 -Partialdrucke nach 1 Minute und im Verlauf der chirurgischen Toleranz einen signifikanten Anstieg bzw. Abfall erleiden.

Der venöse CO_2 -Partialdruck ist während der chirurgischen Toleranzphase ebenfalls signifikant erhöht. Die Steigerung des arteriellen CO_2 -Partialdruckes erreicht nicht signifikantes Niveau. Arterieller und venöser pH-Wert fallen sofort nach Narkosebeginn ab, wobei der Abfall des arteriellen pH-Wertes im Bereich der chirurgischen Toleranz signifikant ist. Beide nähern sich gegen Ende der Aufwachphase wieder dem Wachwert an, ohne diesen aber zu erreichen. Arteriell und venös aktuelles Bikarbonat steigen leicht an, ohne aber signifikante Werte zu erreichen. Arterieller und venöser Standard Base Excess fallen nach Narkosebeginn ab, wobei die chirurgische Toleranzphase und die Aufwachphase im arteriellen Bereich sowie die Aufwachphase im venösen Bereich signifikante Werte erreichen.

Die Zusammenfassung dieser Ergebnisse zeigt, daß während der Alfentanil-Etomidat-Narkose beim Kalb eine respiratorische Azidose entsteht, deren Gründe bei gesteigerter Atemfrequenz und erhöhtem Herzzeitvolumen, stark abgesunkenen arteriellen pO_2 -Werten und weniger extrem gestiegenem arteriellen pCO_2 -Wert wohl hauptsächlich in einer massiven Ventilations-Perfusionsstörung und oder einer Shunt-Bildung zu suchen sind. Das heißt, daß, wie Schatzmann sagt(106), Luft in ungenügend perfundierte und Blut in ungenügend ventilierte Lungenabschnitte gelangt. Dieses Phänomen wird bei Rindern aller Altersstufen von verschiedener Seite erwähnt(21, 27, 102, 107).

Eine Erklärung für die erstaunliche Toleranz von Kälbern gegenüber auch schwersten Hypoxien könnte in der embryonalen und postnatalen Anpassungsfähigkeit vieler Spezies an Sauerstoffmangel liegen, wobei die Zuordnung 3 Monate alter Kälber, die auch zu den Versuchen verwendet wurden, in diese Entwicklungsstufen problematisch erscheint(127, Walser,K.; pers. Mitteilung).

Die Erklärung für den gesteigerten Blutdruck sowie für die gesteigerte Herzfrequenz dürfte in der narkosebedingten Sympathikusdominanz zu suchen sein(17). Aufgrund des schnellen Auftretens der Hypertonie können vegetative Reaktionen auf die Hypoxie vermutlich nur unterstützenden Charakter haben. Ebenso kann in diesem Zusammenhang die Rolle der nicht signifikant erhöhten peripheren und pulmonalen Gefäßwiderstände bewertet werden.

Auch wenn die Versuchskälber extreme Hypoxien scheinbar problemlos überstanden, müßte wegen dieses Atmungsverhaltens die Alfentanil-Etomidat-Narkose beim Kalb eigentlich abgelehnt werden, hätte man nicht Untersuchungsergebnisse, die darauf hindeuten, daß bei anderen gebräuchlichen Narkosearten ähnliche Atemdepressionen auftreten:

				arterielle pO ₂ -Werte	
				15 Min. p.i.	
(1)	11	mg/kgKG Ketanest i.v.		45,25	(53) mm Hg
	0,28	mg/kgKG Xylazin i.m.		36,5	(53) mm Hg
	2,85	mg/kgKG Ketanest i.v. +			
	0,14	mg/kgKG Xylazin i.m.		43,5	(53) mm Hg
				5 Min. p.i.	
(102)	0,088	mg/kgKG Xylazin i.m. +		ca. 60	(42) mm Hg
	4,4	mg/kgKG Ketanest i.m.			
				tiefster gemessener Wert (ohne Zeitangabe)	
(106)	0,3	mg/kgKG Xylazin i.m. +			
	50	mg/kgKG Chloralhydrat i.v.		36,5	(23) mm Hg
	0,3	mg/kgKG Xylazin i.m.		34,5	(23) mm Hg

Die zeitlich entsprechenden Werte bei der Alfentanil-Etomidat-Narkose sind zum Vergleich in Klammern angegeben.

Das wesentlichste Kriterium bei der Beurteilung der Güte einer Narkose muß stets ihr negativster Teilaspekt sein, welcher jedoch nur im Vergleich mit den anderen Narkosemöglichkeiten betrachtet werden kann. Auch wenn das Atmungsverhalten bei der Alfentanil-Etomidat-Narkose bedenklich erscheint, kann eine endgültige Beurteilung erst dann erfolgen, wenn entsprechende Vergleichsmöglichkeiten vorliegen.

5. Zusammenfassung

Im klinischen Teil der Arbeit wurde die optimale Dosierung von Alfentanil und Etomidat für eine Kurz- und Einleitungsnarkose beim Kalb bestimmt. Des weiteren wurden die beiden Drogen als Allein-substanzen in ihrer Wirkung auf das Kalb untersucht, die Möglichkeit einer Narkoseverlängerung durch Nachdosierung und das Auftreten von Gewöhnungserscheinungen überprüft. Die als optimal gefundene Dosierung von 0,02 mg/kgKG Alfentanil und 1,69 mg/kgKG Etomidat wurde im labor-diagnostischen Teil in ihrer Wirkung auf Atmung und Kreislauf kontrolliert.

Auch wenn das klinische Bild der Alfentanil-Etomidat-Narkose einen sehr positiven Eindruck vermittelt (Dauer der chirurgischen Toleranz: ca. 8 Minuten, Zeit bis zum Wiedererlangen des Standvermögens: ca. 24 Minuten), läßt die labordiagnostisch festgestellte respiratorische Azidose mit zum Teil extrem niedrigen p_aO_2 -Werten, wenigstens bis zum Vorliegen vergleichbarer Werte bei anderen Narkosen, den Einsatz von Alfentanil und Etomidat beim Kalb als problematisch erscheinen, zumal auch die signifikante Steigerung der Herzfrequenz und die signifikante Hypertonie im Zeitraum der chirurgischen Toleranz einen negativen Aspekt darstellen.

6. Summary

The short- and base-anesthesia in calf with Alfentanil and Etomidat

In the clinical part of this thesis the optimum dosis of alfentanil and etomidat for a short- and for an base- anesthesia has been developed. Furthermore both of the drugs, each as single substance, have been examined on their effects on calves; the possiblility of extending the anesthesia by giving a further dosis and the development of getting accustomed to it have been checked. The dosis of 0,02 mg/kg wt alfentanil and 1,69 mg/kg wt etomidat, found to be the optimum, has been verified on its effect on respiration and circulation in the laboratory diagnostical part.

Even though the clinical description gives a very positive impression (length of surgical tolerance: about 8 min., time until staying power is recovered: about 24 min.), the respiratory acidosis, which has been found in the laboratory diagnostical part, with its partly extremely low p_aO_2 -value, makes the use of alfentanil and etomidat with calves seem problematic, at least until comparable values of other anesthesia will exist; the present use seems also problematic when we take into consideration that the significant increase of the cardiac frequency and the signifikant hypertonia during the time of surgical tolerance are negative aspects as well.

7. Literaturverzeichnis

1. Aouad, J., E.M.Wright, T.W.Shaner
Anesthesia evaluation of ketamine and xylazine in calves
Bovine Practice 2, 22 (1981)
2. Baiker-Heberlein, M., P.Kenins, H.Kikillus, H.M.Meinck
Investigations on the site of the central nerveous action of
the short-acting hypnotic agent r(+)-ethyl-1-(alpha-methyl-
benzyl)imidazole-5-carboxylate (Etomidate) in cats
Anaesthesist 28, 78 (1979)
3. Bauer, M.
Untersuchungen zur Kurzzeitkombinationsnarkose mit Alfentanil
und Etomidate beim Kaninchen
Vet. Med. Diss., München (1984)
4. Becker, M.
Eine Methode des arteriellen Zugangs beim Rind
Schweiz. Arch. Tierheilk. 119, 193 (1977)
5. Blendinger, W.
Beitrag zur kombinierten Narkose
Tierärztl. Umschau 10, 207 (1955)
6. Bolz, W.
Allgemeinnarkose beim Tier
Ferd. Enke Verlag, Stuttgart (1961)
7. Bonath, K.
Verhalten der Katecholamine nach einmaliger i.v. Injektion
von Alfentanil/Etomidat beim Hund
in Vorbereitung

8. Borel, J.D., J.B. Bentley, T.J. Gillespie, A.J. Gandolfi,
B.R. Brown
Pharmacokinetics of high and low dose alfentanil
Anaesthesiology 55, 256 (1981)
9. Bowen, J.M., S. Seidel
Anaesthesia in the cow
Vet. Anaesth. 3, 100 (1976)
10. Brown, J.H., B.J. Pleuvry
Antagonism of the respiratory effects of Alfentanil and
Fentanyl by Naloxone in the conscious rabbit
Brit. J. Anaesth. 53, 1033 (1981)
11. Brown, J.H., B.J. Pleuvry and B. Kay
Respiratory Effects of a New Opiate Analgesic, R 39209,
in the Rabbit: Comparison with Fentanyl
Brit. J. Anaesth. 52, 1101 (1980)
12. Brückner, J.B., J.W. Gethmann, D. Patschke, J. Tarnow,
A. Weymar
Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den Kreislauf
des Menschen
Anaesthesist 23, 322 (1974)
13. Bubmann, H.
Die Narkose mit Alfentanyl und Etomidate bei der Ratte
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)
14. Colpaert, F.C., C.J.E. Niemegeers
Pharmacology of the combined administration of Etomidate
with Fentanyl, Droperidol or Chlordiazepoxide
Janssen Info. (Aug. 1974)

15. Colvin, M.P., T.M. Savege, P.E. Newland, E.J.M. Weaver,
A.F. Waters, J.M. Brookes, R. Innis
Cardiorespiratory changes following induction of Anaesthesia
with Etomidate in patients with cardiac disease
Brit. J. Anaesth. 51, 551 (1979)
16. Cunitz, G., I. Danhauser, J. Wickbold
Comparative investigations on the influence of etomidate,
thiopentone and methohexitone on the intracranial pressure
of the patient
Anaesthesist 27, 64 (1978)
17. De Castro, J.
The clinical utilization of R 39209 in analgesic anesthesia,
a new morphinic with a short duration of action
Unpublished Report, Janssen Pharm. (July, 1977)
18. De Castro, J.
Analgesic anesthesia with R 39209, a new short-acting
morphinomimetic (first clinical trial)
Unpublished Report, Janssen Pharm. (July, 1977)
19. De Lange, S., N. de Bruijn, T.H. Stanley, M.J. Boscoe
Alfentanil-oxygen anesthesia: comparison of continuous
infusion and frequent bolus techniques for coronary artery
surgery
Anaesthesiology 55, 42 (1981)
20. De Lange, S., T.H. Stanley, M.J. Boscoe, N. de Bruijn,
D.M. Philbin, C.H. Coggins
Antidiuretic Hormone Responses during coronary artery
surgery with sufentanil-oxygen and alfentanil-oxygen
anesthesia in man
Anaesthesiology 55, A47 (1981)

21. De Moor, A., P. Desmet
Einfluß von Rompun^R auf das Säure-Basen-Gleichgewicht sowie
auf den arteriellen O₂ - Druck bei Rindern
Vet. Med. Nachr. 6, 155 (1971)
22. Dietz/ Schaetz/ Schleiter/ Teuscher
Anästhesie und Operationen bei Groß- und Kleintieren
Ferd. Enke Verlag, Stuttgart (1981)
23. Doenicke, A., D. Gabanyi, H. Lemce, M. Schürk-Bulich
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden
i.v. Hypnotica: Etomidate, Propanidid, Methohexital
Anaesthesist 23, 108 (1974)
24. Doenicke, A., J. Kugler, G. Penzel, M. Laub, L. Kalmar, J. Kilian
und H. Bezeccny
Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen
barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnotikum
Anaesthesist 22, 257 (1973)
25. Doenicke, A., W. Lorenz, R. Beigl, H. Bezeccny, L. Kalmar,
B. Praetorius, G. Uhlig, G. Mann
Histamine release after intravenous application of short-
acting hypnotics: A comparison of Etomidate, Althesin (CT 1341)
and Propanidid
Brit. J. Anaesth. 45, 1097 (1973)
26. Doenicke, A., E. Wagner, K. H. Beetz
Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v.
Hypnotika (Propanidid, Etomidate und Methohexital)
Anaesthesist 22, 353 (1973)

27. Donawick, W.J., I. Hiremath, A.E. Baue
Anaesthesia, ventilation and experimental thoracotomy
in the calf
Am.J.Vet.Res. 30, 533 (1969)
28. Donawick, W.J., Y. Nara, A.E. Baue
Techniques for successful cardiopulmonary bypass in the calf
J. Surg. Res. 9, 79 (1969)
29. Eehalt, V. und D. Rupp
Adrenerge Kreislaufreaktionen bei Neuroleptanalgesien
Anaesthesist 31, 77 (1982)
30. Ellenberger, W., H. Baum
Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere
Springer Verlag Berlin, 18. Auflage (1943)
31. Erhardt, W., G. Neumann, U. Pfeiffer, M. Birk, G. Blümel
Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als Kurz- und
Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin
Anaesthesist 27, 228 (1978)
32. Famewo, C.E., J.A.C. Magbagbeola, I.A. Ogunnaike
Plasma potassium, sodium and blood sugar following etomidate
and suxamethonium
Anaesthesia 34, 278 (1979)
33. Famewo, C.E., C.O. Odugbesan
Clinical trial of Etomidate: preliminary observations on
a new non-barbiturate induction agent
Canad. Anaesth. Soc. J. 24, 35 (1977)

34. Finsterer,U., F.Rothfritz
Wirkungen von Inhalationsanästhetika auf die Nierenfunktion
Anästh. Intensivmed. 22, 219 (1981)
35. Fleischhauer,H.
Arterielle Blutgasanalysen nach drei i.v.-applizierbaren
Hypnotika(Etomidate, Thiopental, Ro 5-4200)
Diss. München Universität FB 07 (1976)
36. Forth,W., D.Henschler, W.Rummel
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
2. Auflage, Mannheim, Wien, Zürich, Bibliographisches
Institut (1977)
37. Fragen,R.J., N.Caldwell, E.A.Brunner
Clinical use of Etomidate for anaesthesia induction:
A preliminary report
Anaesth. Analg. 55, 730 (1976)
38. Fritsch,R.
Neben- und Wechselwirkungen wichtiger Inhalationsnarkotika
Prakt. Tierarzt 9,808 (1982)
39. Gerring,E.L., S.C.Scarth
Anaesthesia for open heart surgery in the calf
Brit. J. Anaesth. 46,455 (1974)
40. Ghoneim,M.M., M.J.Van Hamme
Hydrolysis of Etomidate
Anaesthesiology 50, 227 (1979)

41. Götze, E.
Wirkung von Fentanyl, Droperidol und Etomidate auf
Sauerstoffverbrauch und Gluconeogenese in der isolierten
perfundierten Leber
Anaesthesist 23, 331 (1974)
42. Gooding, J.M., G. Corssen
Etomidate: an ultrashort-acting non barbiturate agent for
anesthesia induction
Anaesth. Analg. 55, 286 (1976)
43. Gooding, J.M., G. Corssen
Effect of Etomidate on the cardiovascular system
Anaesth. Analg. 56, 717 (1977)
44. Gooding, J.M., J.T. Weng, R.A. Smith, G.T. Berninger,
R.R. Kirby
Cardiovascular and pulmonary responses following Etomidate
induction of anesthesia in patients with demonstrated
cardiac disease
Anaesth. Analg. 58, 40 (1979)
45. Greeberg, A., M.B. Vischer, W.F. Petersen, W.L. Boyd
The cause of death in ruminants held on their backs
J. Am. Vet. Med. Ass. 101, 417 (1942)
46. Haehl, M.A.
Die teratogene Wirkung von Etomidate an der Ratte
Med. Diss. München, FB 07 (1975)
47. Hall, L.W.
Wright's Veterinary Anesthesia and Analgesia
Sixth Edition London Balliere Tindall, Chapter 13 (1966)

48. Hamp, W.
Anästhesie beim Hund mit Droperidol i.m. und Carfentanyl-
Etomidate i.v.
Vet. Med. Diss. München (1981)
49. Hapke, H.J.
Kompendium der Pharmakologie und Toxikologie, Teil II
Verlag M+H Schaper, Hannover (1976)
50. Hebestedt, M.
Die Anästhesie beim Schwein unter Azaperon und Etomidate
Vet. Med. Diss., München (1983)
51. Hempelmann, G., W. Hempelmann, S. Piepenbrock, W. Oster,
G. Karilczek
Die Beeinflussung der Blutgase und Hämodynamik durch
Etomidate bei myokardial vorgeschädigten Patienten
Anaesthesist 23, 423 (1974)
52. Hempelmann, G., W. Seitz, S. Piepenbrock
Kombination von Etomidate und Fentanyl
Anaesthesist 26, 231 (1977)
53. Hendry, J.G.B., B.M. Miller, N.W. Lees
Etomidate in a new solvent. A clinical evaluation
Anaesthesia 32, 996 (1977)
54. Heykants, J.
The distribution, metabolism and excretion of Etomidate in
the rat. Comparative pharmacokinetic study of the two optical
isomers of etomidate
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Sect. 11 (1974)

55. Heykants, J., J. Brugmans, A. Doenicke
On the pharmacokinetics of Etomidate (R 26490) in human
volunteers: Plasma Levels, Metabolism and Excretion
Janssen Res. Prod. Info. Serv.
Chin. Res. Rep. R 26490/1 (1973)
56. Heykants, J. J. P., W. E. G. Meuldermans, L. J. M. Michiels,
P. J. Lewi and P. A. J. Janssen
Distribution, metabolism and excretion of Etomidate, a
short-acting hypnotic drug, in the rat. Comparative of
R-(+) and S-(-)-Etomidate
Arch. int. Pharmacodyn. 216, 113 (1975)
57. Hoffmann, P., B. Schockenhoff
Die Gabe von Etomidat zur Langzeitsedierung
Anaesthesist 31, 68 (1982)
58. Hoffmann, P., B. Schockenhoff
Die Etomidat-Infusions-Anaesthesie
2. Einfluß auf verschiedene Laborparameter
Anaesthesist 31, 73 (1982)
59. Holdcroft, A., M. Morgan, J. G. Whitwam, J. Lumley
Effect of dose and premedication on induction complications
with Etomidate
Brit. J. Anaesth. 48, 199 (1976)
60. Hopkins, T. J.
The clinical pharmacology of xylazine in cattle
Austr. Vet. J. 48, 109 (1972)
61. Horney, F. D.
Anaesthesia in the Bovine
Canad. Vet. J. 7, 224 (1966)

62. Hughes, L.R., J.E. MacKenzie
An investigation of the centrally and peripherally mediated
cardiovascular effects of Etomidate in the rabbit
Brit. J. Anaesth. 50, 101 (1978)
63. Hull, C.J.
Narcotic analgesics
Anaesthesia 36, 549 (1981)
64. Janssen, P.A.J., C.J.E. Niemegeers, R.P.H. Marsboom
Etomidate, a potent, non-barbiturate hypnotic. Intravenous
Etomidate in mice, rats, guinea-pigs, rabbits and dogs
Arch. Intern. Pharm. Thé. 214, 92 (1975)
65. Janssen, P.A.J., C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellekens,
F.M. Lenaerts
Etomidate R-(+)-ethyl-1-(alpha-methyl-benzyl)-imidazole-5-
carboxylate (R 16659)
Arzneimittelforschung 21, 1234 (1971)
66. Janssen Pharmaceutica
Alfentanil - R 39209
Unpublished Report, Janssen Pharm. (1980)
67. Jennings, S.
Anaesthesia in cattle
Brit. Vet. J. 117, 377 (1961)
68. Karliczek, G.F., U. Brenken, R. Schokkenbroek, J.J.W. van der
Broeke, F.J. Richardson, J.N. Homan van der Heide
Etomidate-Analgesic Combinations for the Induction of
Anaesthesia in Cardiac Patients
Part II: Studies in Patients with Severe Valvular Heart Disease
Anaesthesist 31, 213 (1982)

69. Kay,B.
A clinical assessment of the use of Etomidate in children
Brit. J. Anaesth. 48, 207 (1976)
70. Kay,B., B.Pleuvry
Human volunteer studies of Alfentanil (R 39209), a new
short-acting narcotic analgesic
Anaesthesia 35, 952 (1980)
71. Kay,B., D.N.Stephenson
Alfentanil (R 39209): initial clinical experience with
a new narcotic analgesic
Anaesthesia 35, 1197 (1980)
72. Kettler,D., H.Sonntag, U.Donath, D.Regensburger, H.D.Schenk
Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauer-
stoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseein-
leitung mit Etomidate
Anaesthesist 23, 116 (1974)
73. Kraatz,J., J.van Ackern, E.Martin, K.Peters, W.Schade
Das Verhalten des kardiozirkulatorischen Systems bei einer
modifizierten NLA-Einleitung mit Etomidate
Prakt. Anaesth. 10, 344 (1975)
74. Kramer,M., D.Kling, P.Walter, B.v.Bormann, G.Hempelmann
Alfentanil, ein neues kurzwirkendes Opioid
Haemodynamische und respiratorische Aspekte
Anaesthesist 32, 265 (1983)
75. Krebs,R. und F.Kersting
Zur Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen einiger Narkotica
Anaesthesist 21, 153 (1972)

76. Kumar, A., H. Singh
Ketamine and Xylazine anaesthesia in bovine paediatric surgery
Ind. Vet. J. 56, 219 (1979)
77. Kuschinsky, G. und H. Lüllmann
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)
78. Larson, R.E., E.A. Moffitt, D.C. McGoon
Experimental Cardiac Surgery in Calves. I. Anesthesia
J. Surg. Res. 3, 101 (1963)
79. Lees, N.
Experience with etomidate as part of a total intravenous anaesthetic technique
Anaesthesia 38, 70 (1983)
80. Lewi, P.J., J.J.P. Heykants, P.A.J. Janssen
Intravenous pharmacokinetic profile in rats of etomidate, a short-acting hypnotic drug
Arch. intern. Pharmacodyn. 220, 72 (1976)
81. Mayr, A.
Fortschritte in der Prophylaxe von Viruskrankheiten des Kalbes
Prakt. Tierarzt 25, 47 (1981)
82. Mbiuki, S.M.
Xylazine and ketamine anaesthesia in cattle
Vet. Med. Small Anim. Clin. 77, 251 (1982)

83. McIntosh, B.M., J. Lumley, M. Morgan, P. Stradling
Methohexitone and Etomidate for bronchoscopy
Anaesthesia 34, 239 (1979)
84. Mitchell, B. and J. T. Williams
Respiratory function changes in sheep, associated with
lying in lateral recumbency and with sedation by xylazine
Proc. Ass. Vet. An., G.Br. & Ir. 6, 30 (1976-1977)
85. Moens, Y., A. De Moor
Diffusion of Nitrous Oxide into the Intestinal Lumen of
Ponies during Halothane-Nitrous Oxide Anesthesia
Am. J. Vet. Res. 42, 1751 (1981)
86. Morgan, M., J. Lumley, J. G. Whitwam
Etomidate, a new water soluble non-barbiturate intravenous
induction agent
Lancet 1, 995 (1975)
87. Nagel, M. L., W. W. Muir and K. Nguyen
Comparison of the cardiopulmonary effects of Etomidate and
Thiamylal in dogs
Am. J. Vet. Res. 40, 193 (1979)
88. Nauta, J., S. de Lange, D. Koopmann, J. Spierdijk, T. H. Stanley
Anaesthetic induction with alfentanil: comparison with
thiopental, midazolam and etomidate
Anaesthesiology 55, 3 (1981)
89. Nickel, R., A. Schummer, E. Seiferle
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 3. Auflage (1975)

90. Niemegeers, C.J.E., P.A.J.Janssen
Alfentanil (R39209). - A particularly shortacting intravenous
narcotic analgesic in rats
Drug. Dev. Res. 1, 83 (1981)
91. Oberhuber, B.
Die Anaesthesie mit Carfentanyl und Etomidate beim Meer-
schweinchen
Med. Vet. Diss., München (1981)
92. Patschke, D., J.B.Brückner, H.J.Eberlein, W.Hess, J.Tarnow,
A.Weymar
Effects of althesin, etomidate and fentanyl on haemodynamics
and myocardial oxygen consumption in man
Can. Anaesth. Soc. J. 24, 57 (1977)
93. Pavaux, C.
Farbatlas der Anatomie des Rindes
Schober Verlags GmbH, Hengersberg (1983)
94. Pedersoli, W.M., J.A.Jackson
Tetracycline, Methoxyflurane Anaesthesia and Severe Renal
Failure in Dogs
J. Amer. Animal Hosp. Assoc. 9, 57 (1973)
95. Perper, R.J., J.S.Najarian
Anaesthesia in large experimental animals
Surgery 61, 824 (1967)
96. Pfeifer, G., G.Tauberger, J.Schulte am Esch
Wirkung von Etomidate auf den zentralen Sympathikus, die
Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment
Prakt. Anaesth. 13, 495 (1978)

97. Pfeuffer, G.
Die Narkose mit Alfentanyl und Etomidate beim Meerschweinchen
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)
98. Renou, A.M., J. Vernhiet, P. Macrez, P. Constant, J. Billerey,
M.Y. Khadaroo, J.M. Caillé
Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia
in man
Brit. J. Anaesth. 50, 1047 (1978)
99. Reynolds, W.T.
Anaesthesia in cattle
Austr. Vet. J. 51, 270 (1975)
100. Rifat, K., Z. Gamulin, M. Gemperle
Effets de l'étomidate sur la ventilation et les gaz du sang
Ann. Anaesth. Franc. 17, 1217 (1976)
101. Rifat, K., Z. Gamulin, M. Gemperle
Etomidate: Effets cardio-vasculaires du nouvel agent
anesthésique intraveineux
Can. Anaesth. Soc. J. 23, 492 (1976)
102. Rings, D.M., W.W. Muir
Cardiopulmonary Effects of Intramuscular Xylazine-Ketamine
in Calves
Can. J. comp. Med. 46, 386 (1982)
103. Robertshaw, D.
Methohexital sodium anaesthesia in calves
Vet. Rec. 76, 357 (1964)

104. Robinson, W.J., F.A.Molokhia, P.J.Asimacopoulos, J.C.Norman
Anaesthesia for left ventricular assist device (L.V.A.D.)
implantation in the calf
Clin. Res. 19, 713 (1971)
105. Rosenberger, G.
Die klinischen Untersuchung des Rindes
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg (1977)
106. Schatzmann, U., W.Rohr, J.Martig
Xylazin/Chloralhydrat beim Kalb?
Tierärztl. Praxis 8, 283 (1980)
107. Schatzmann, U., J.P.Held
Inhalationsnarkose, kontrollierte Beatmung und Relaxierung
beim Rind
Schweiz. Arch. Tierhk. 119, 447 (1977)
108. Schmid, A.
Wirkungsmechanismen, pharmakologische Wirkungen und
Nebenwirkungen von Ketamin-Hydrochlorid
Tierärztl. Praxis 8, 5 (1980)
109. Scholz, C.
Die Anästhesie bei der Ratte mit Carfentanyl (R 33799) und
Etomidate (R 26490)
Med. Vet. Diss., München (1980)
110. Schomburg, E.D., M.Baiker-Heberlein
Neurophysiologische Untersuchungen zur zentralnervösen
Wirkung des Hypnoticums Etomidate an der Katze
Anaesthesist 24, 269 (1975)

111. Schuermans,V., C.J.E.Niemegeers, R.Marsboom
Preclinical Research Report of Alfentanil (R 39209/28)
- Toxicology and pathology of alfentanil in experimental
animals. A review of the available data up to March 1982
Janssen Res. Prod. Info. Serv. (March, 1982)

112. Schüttler,J., H.Stoeckl
Alfentanil (R 39209) ein neues kurzwirkendes Opioid -
Pharmakokinetik und erste klinische Erfahrungen
Anaesthesist 31, 10 (1982)

113. Schüttler,J., H.Stoeckl, M.Wilms, H.Schwilden, P.M.Lauven
Ein pharmakokinetisch begründetes Infusionsmodell für
Etomidate zur Aufrechterhaltung von Steady State Plasma-
spiegeln
Anaesthesist 29, 662 (1980)

114. Schüttler,J., M.Wilms, P.M.Lauven, H.Stoeckl, A.Koenig
Pharmakokinetische Untersuchungen über Etomidate beim Menschen
Anaesthesist 29, 658 (1980)

115. Schuh,F.T.
Nebenwirkungen von Lachgas
Anaesthesist 24, 392 (1975)

116. Schulte am Esch,J., G.Pfeifer, F.Thiemig
Der Einfluß von Etomidate und Thiopental auf den gesteigerten
intracraniellen Druck
Anaesthesist 27, 711 (1978)

117. Scorgie,B.
Etomidate infusion. Its use in anaesthesia for general surgery
Anaesthesia 38, 63 (1983)

118. Seiler
Die Alfentanil-Etomidate Narkose beim Hund
Vet. Med. Diss., München (1983)
119. Severinghaus, J.W.
Blood Gas Concentrations
in "Handbook of Physiology", Respiration II
American Physiological Society Washington D.C. 1475
(1965)
120. Shoor, P.M., J.S.Stotts, T.H.Witzel, S.Zweifach, J.E.Vanderlip,
E.F.Bernstein
A system for restraint anaesthesia in calves
Lab. Anim. Sci. 29, 389 (1979)
121. Short, C.E., A.S.Keats, D.Liotto et al.
Anaesthesia for cardiac surgery in calves
Am. J. Vet. Res. 29, 2287 (1968)
122. Singh, M.P., R.L.Elliott, G.G.Melrose
A simple technique of anaesthesia for experimental
open-heart surgery in the calf
Thorax 26, 103 (1971)
123. Skovsted, P., S.Sapthavickaikul
The effects of etomidate on arterial pressure, pulse rate and
preganglionic sympathetic activity in cats
Canad. Anaesth. Soc. J. 24, 565 (1977)
124. Snow, J.C.
Manual der Anästhesie
Ferd. Enke Verlag, Stuttgart ((1983)

125. Snyder, S.H.
Opiate receptors in the brain
New Engl. J. Med. 266, 5 (1977)
126. Soma, L.R.
Textbook of Veterinary Anaesthesia
Williams & Wilkins, Baltimore (1971)
127. Spencer, F.C., B. Eiseman, J.T. Reeves
An operative technique with cardiopulmonary bypass for
producing chronic anoxemia in calves
J. Thorac. Cardio. Surg. 49, 269 (1965)
128. Spierdijk, J., J. van Kleef, J. Nauta, Th. Stanley. S. de Lange
Alfentanil: A new narcotic anaesthetic induction agent
Anaesthesiology 53, 532 (1980)
129. Steffey, E.P., D. Howland
Halothane Anesthesia in Calves
Am. J. Vet. Res. 40, 372 (1979)
130. Stöber, M.
Die Narkose des Rindes
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 65, 611 (1958)
131. Stöber, M., A.D. Weaver
Zur Narkose des Rindes
1. Beitrag: Thiogenal nach Prämedikation mit Decentan
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 65, 619 (1958)
132. Tarnow, J., J. Passian, D. Patschke, A. Weymar, J. B. Brückner
Nierendurchblutung unter Etomidate
Anaesthesist 23, 421 (1974)

133. Tavernor, W.D.
Anaesthetic procedures in the larger domesticated animal
Proc. R. Soc. Med. 53, 717 (1960)
134. Tonzer, G.
Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanyl und Etomidate
bei Schaf und Ziege
Vet. Med. Diss., München (1984)
135. Trim, C.M.
Sedation and general anesthesia in ruminants
Calif. Vet. 35, 29 (1981)
136. Urdinovic, S., K. Karoussos
Experience with Etomidate: a hypnotic for induction of
anaesthesia
J. Int. Med. Res. 6, 452 (1978)
137. Van de Water, A., L. Wouters, R. Xhonneux und R. S. Reneman
The cardiac and hemodynamic Effects of intravenous Use of
R 39209 in Closed Chest Dogs
Janssen Res. Prod. Inf. Serv. Preclin. Res. Rep.
R 39209/17 (1981)
138. van Eeden, A.F., B.C. Leiman
Hypnosis with etomidate during total intravenous anaesthesia
S. Afr. Med. J. 58, 1002 (1980)
139. Van Hamme, M.J., M.M. Ghoneim, J.J. Ambre
Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic
Anaesthesiology 49, 274 (1978)

140. Van Reempts, J., M. Borgers, J. van Eyndhoven, C. Hermans
Protective effects of etomidate in hypoxicischemic brain
damage in the rat. A morphologic assessment
Exp. Neurology 76, 181 (1982)
141. Voelker, R. und D. Krause
Über plötzliche Todesfälle bei Chloralhydratnarkosen
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 57, 25 (1950)
142. Wallner, B.M., R.C. Hatch, N.H. Booth, J.V. Kitzmann,
J.D. Clark, J. Brown
Complete immobility produced in dogs by xylazine-atropine:
Antagonism by 4-aminopyridine and yohimbine
Am. J. Vet. Res. 43 (1982)
143. Waterman, A.E.
Preliminary observations on the use of a combination
of xylazine and ketamine hydrochloride in calves
Vet. Rec. 109, 464 (1981)
144. Watkins, J.
Etomidate: an 'immunologically safe' anaesthetic agent
Anaesthesia 38, 34 (1983)
145. Wauquier, A.
Profil of etomidate. A hypnotic, anticonvulsant and brain
protective compound
Anaesthesia 38, 26 (1983)
146. Wauquier, A., D. Ashton, C.J.E. Niemegeers, P.A.J. Janssen
Etomidat, ein barbituratfreies Hypnotikum: antikonvulsive,
anti-anoxische und hirnpotektive Wirkung im Tierexperiment.
In Anästhesie bei zerebralen Krampfanfällen u. Intensiv-
therapie des Status epilepticus
Peri.-med. Verlagsges.m.b.H., A. Opitz u. R. Degen, Erlangen
(1980)

147. Westhues, M., R. Fritsch
Die Narkose des Tieres, Band 2
Verlag Paul Parey Berlin, Hamburg (1961)
148. Weymar, A., F. Eigenheer, J. W. Gethmann, A. Reinecke, D. Patschke
J. Tarnow, J. B. Brückner
Tierexperimentelle Untersuchungen von Etomidate (R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myokardiale Sauerstoffversorgung
Anaesthesist 23, 150 (1974)
149. Wilde, J. K. H.
Chloral hydrate anaesthesia in calves
Brit. Vet. J. 118, 206 (1962)
150. Wright, M.
Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine
JAVMA 180, 1462 (1982)
151. Yelnosky, J., W. E. Field
A Preliminary Report on the Use of a Combination of Droperidol and Fentanyl Citrate in Veterinary Medicine
Am. J. Vet. Res. 1751 (1964)
152. Zacharias, M., R. S. J. Clarke, J. W. Dundee, S. B. Johnston
Evaluation of three preparations of Etomidate
Brit. J. Anaesth. 50, 925 (1978)
153. Zacharias, M., J. W. Dundee, R. S. J. Clarke, J. E. Hegarty
Effect of preanaesthetic medication on Etomidate
Brit. J. Anaesth. 51, 127 (1979)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. H. Schebitz danke ich für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung der Versuchstiere und für seine stets gern gewährte Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes und der erforderlichen Geräte.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt und bei Dr. med. vet. R. Köstlin bedanken, die mit ihrem Fachwissen und ständiger Hilfsbereitschaft besonders wertvolle Unterstützung gewährt haben.

Des weiteren möchte ich allen Mitarbeitern der Chirurgischen Tierklinik der Ludwig - Maximilians - Universität München sowie des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München meinen Dank aussprechen, die mir auch zu ungelegenen Zeiten stets freundlich behilflich waren.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei Frau G. Tonzer für ihre Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Experimente.

Schließlich gilt mein Dank der Firma Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien für die zur Verfügung gestellten Medikamente und Sachmittel.

Lebenslauf

Limmer, Rudolf Wilhelm, geb. 14.05.1953 in Landshut

Eltern: Wilhelm und Katharina Limmer

1960 - 1964	Besuch der Volksschule in Bodenkirchen
1964 - 1973	Besuch des Hans - Carossa - Gymnasiums in Landshut
1973	Abitur
1973 - 1975	Bundeswehr
1975 - 1976	Studium Chemie/Physik (Lehramt Realschule)
1976 - 1982	Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover und der Ludwig - Maximilians - Universität München
1982	Staatsexamen in München
01.07.1982 - 31.12.1983	Wissenschaftliche Hilfskraft an der Chirurgischen Tierklinik der Universität München
Seit 20.01.1984	Mitarbeiter einer Großtierpraxis in Oberbayern

